



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία
“ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΑ ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ
ΣΥΝΔΡΟΜΑ”

Υπό

ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΥ ΑΡΤΕΜΙΣ

Ειδικευόμενης Καρδιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2021

Επιβλέπων:

Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Ι. Σκουλαρίγκης
2. Φ. Τρυποσκιάδης
3. Γ. Γιαμούζης

Αναπληρωματικό μέλος: Γ. Γιαννακούλας

Τίτλος εργασίας στα Αγγλικά:

“Antithrombotic therapy in acute coronary syndromes”

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ.Σκουλαρίγκη Ιωάννη, καθηγητή Καρδιολογίας και επιβλέποντά μου στην παρούσα διπλωματική εργασία , για την αμέριστη βοήθεια του στην επιτυχή περάτωση των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Θερμές ευχαριστίες και στον εκλιπόντα Δούρα Αλέξανδρο, συντονιστή διευθυντή Καρδιολογικού Τμήματος στο Νοσοκομείο Βόλου και πρώην πρόεδρο της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιακής Ανεπάρκειας, που κατόπιν προτροπής του ακολούθησα την ειδικότητα καρδιολογίας και γνώρισα την γοητεία αυτής.

Τέλος ,θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου και τα αδέρφια μου ,που πάντα βρίσκονται δίπλα μου και με στηρίζουν σε κάθε μου βήμα.

Αναστασίου Ν. Άρτεμις

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη	6
Abstract	7
<u>Γενικό μέρος</u>	
Εισαγωγή	8
<u>Οξεία στεφανιαία σύνδρομα</u>	
1. Ορισμός	8-9
2. Ταξινόμηση	9
3. Διαγνωστικά κριτήρια	9-10
4. Παράγοντες κινδύνου	10-11
5. Παθοφυσιολογία αθηρωμάτωσης	11-12
6. Τύποι αθηρωματικών βλαβών	12-15
7. Μηχανισμός αρτηριακής θρόμβωσης	15-16
<u>Οξεία στεφανιαία σύνδρομα χωρίς ανάσπαση ST</u>	
1. Παθογένεια	16-17
2. Κλινική εικόνα	17
3. Ηλεκτροκαρδιογράφημα	18
4. Βιοδείκτες	18-20
5. Διαστρωμάτωση κινδύνου	20-22
<u>Οξεία στεφανιαία σύνδρομα με ανάσπαση ST</u>	
1. Παθογένεια	22
2. Κλινική εικόνα	22
3. Ηλεκτροκαρδιογράφημα	23-24
4. Βιοδείκτες	24
5. Χρόνος-επιλογή μεθόδου	24-25

Ειδικό μέρος

Μέθοδος	25
A. Αντιθρομβωτική αγωγή στα NSTEMI-ACS	
A1. Αντισταθμιστική αγωγή	25-34
A2. Διάρκεια αντισταθμιστικής αγωγής	34-40
A3. Αντιπηκτική αγωγή	40-47
A4. Συνυπάρχουσα κοιλιακή μαρμαρυγή	48-51
B. Αντιθρομβωτική αγωγή στα STEMI	
B1. Αντιθρομβωτική αγωγή στην οξεία φάση	51-52
B2. Θρομβόλυση	52-53
B3. Σύγκριση θρομβολυτικών	53-54
B4. Συμπληρωματική αντιθρομβωτική αγωγή σε θρομβόλυση	54-56
B5. Διάρκεια διπλής αντισταθμιστικής αγωγής	56
Βιβλιογραφία	57-69

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η στεφανιαία νόσος, αποτελεί την κυριότερη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Διακρίνεται στη σταθερή-χρόνια στεφανιαία νόσο και τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, τα οποία επιπλέον διαχωρίζονται βάσει ηλεκτροκαρδιογραφικών ευρημάτων, στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (ασταθή στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση ST) και στο έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση διαστήματος ST. Βασική αιτία της στεφανιαίας νόσου, αποτελεί η αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αγγείων και κύριος παθογενετικός μηχανισμός των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων η αθηροθρόμβωση, μετά από ρήξη της αθηρωματικής πλάκας. Στο σχηματισμό ενδοαυλικού θρόμβου συμμετέχουν τόσο τα αιμοπετάλια όσο και ο καταρράκτης της πήξης. Έτσι, η αντιαιμοπεταλιακή και αντιπηκτική αγωγή αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση των ασθενών με οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Η παρούσα εργασία βασίζεται στην ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας για την αντιθρομβωτική αγωγή στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και έναν αναστολέα υποδοχέων P2Y₁₂ για 12 μήνες, είναι απαραίτητη σε όλους τους ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα και η επιλογή μεταξύ των διάφορων αναστολέων P2Y₁₂ (κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη, τικαγρελόρη), εξαρτάται από τον τύπο του εμφράγματος, την αντιμετώπιση (φαρμακευτική ή επεμβατική), τον αιμορραγικό και ισχαιμικό κίνδυνο. Σε πολλές μελέτες εξετάζεται επίσης η παράταση ή η βράχυνση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής πέραν των 12 μηνών ή για λιγότερο από 12 μήνες αντίστοιχα, απόφαση η οποία εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ ισχαιμικού και αιμορραγικού κινδύνου. Επιπρόσθετα, στην οξεία φάση και για όλη τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, όλοι οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν παρεντερική αντιπηκτική αγωγή. Ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών, είναι αυτοί με συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή ή μηχανική προσθετική βαλβίδα, οι οποίοι χρήζουν μακροχρόνιας αντιπηκτικής αγωγής και σε έδαφος οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή με από του στόματος αντιπηκτικό, ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη. Λόγω υψηλών ποσοστών αιμορραγικών επιπλοκών σε ασθενείς με τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή, υπάρχει τάση μείωσης της διάρκειας της τριπλής αγωγής για 1 εβδομάδα ή για ένα μήνα αναλόγως ισχαιμικού κινδύνου και συνέχιση διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής με κλοπιδογρέλη και από του στόματος αντιπηκτικό για 12 μήνες.

Λέξεις-κλειδιά: αντιθρομβωτική αγωγή στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, διπλή αντιθρομβωτική αγωγή, τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή, ασπιρίνη, πρασουγρέλη, κλοπιδογρέλη, τικαγρελόρη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, εντοξαμπάνη, νταμπιγκατράνη, βαρφαρίνη, κολπική μαρμαρυγή και οξέα στεφανιαία σύνδρομα, επεμβατική αντιμετώπιση, θρομβόλυση, θρομβολυτικοί παράγοντες, ενοξαπαρίνη, φονταπαρινούξη, μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, αμπσιξιμάμπη, τιροφιμπάνη, επιτιφιπατίδη.

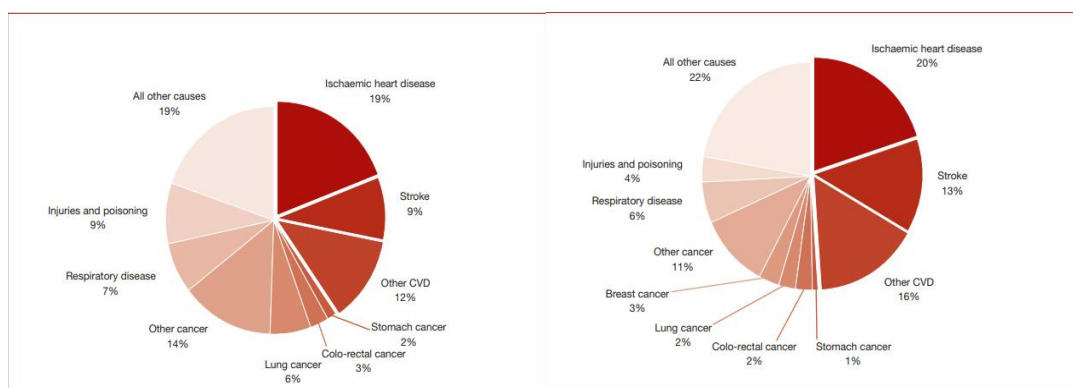
ABSTRACT

Coronary disease is the most common cause of death worldwide. It is categorized in stable-chronic coronary disease and acute coronary syndromes. Furthermore acute coronary syndromes are classified by electrocardiographic findings in acute coronary syndromes without ST segment elevation (unstable angina, non ST segment elevation myocardial infarction) and myocardial infarction with ST segment elevation. Atherosclerosis of coronary arteries is the most common cause of them and atherothrombosis after the plaque irruption is the main pathogenetic mechanism. Platelets and the coagulant pathway interact both in thrombus formation. So, antiplatelet and anticoagulant factors is the cornerstone of acute coronary syndromes therapy. This issue is based on bibliography searching for antithrombotic treatment in acute coronary syndromes. Dual antiplatelet therapy for twelve months with aspirin and a P2Y₁₂ inhibitor is necessary for all patients with acute coronary syndrome and the selection of one over the other (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor), depends on both ischemic and bleeding risk, myocardial infarction type and interventional or medical treatment. Many trials are examining if long term therapy over 12 months or short term therapy beyond 12 months are better and the decision for extension or shortening the dual antiplatelet therapy depends on balance between ischemic and bleeding risk. Additionally all patients must receive parenteral anticoagulant treatment in the acute phase and for the duration of hospital stay. Patients with atrial fibrillation or mechanic prosthetic valves need long term anticoagulant treatment and when they coexist with acute coronary syndromes, triple antithrombotic treatment with aspirin, clopidogrel and oral anticoagulants is indicated. Because of many bleeding complications in patients on triple therapy, it is recommended to shorten triple therapy for 1 week or 1 month depending on ischemic risk and then continue with clopidogrel and one oral anticoagulant for twelve months.

Key words: antithrombotic treatment in acute coronary syndromes, dual antithrombotic treatment, triple antithrombotic treatment, aspirin, prasugrel, clopidogrel, ticagrelor, Rivaroxaban, Edoxaban, Apixaban, Dabigatran, warfarin, atrial fibrillation in combination with acute coronary syndromes, percutaneous coronary intervention, thrombolytic therapy, thrombolytic factors, enoxaparin, unfractionated heparin, fondaparinux, abciximab, tirofiban, eptifibatide.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιαγγειακή νόσος (με κυριότερους εκπροσώπους τη στεφανιαία νόσο και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια), αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Στην Ευρώπη ευθύνεται για το 40% των θανάτων στους άνδρες (~1.8 εκατομμύρια) και για το 49% των θανάτων στις γυναίκες (~2 εκατομμύρια), ενώ ο καρκίνος που αποτελεί την δεύτερη κατά σειρά αιτία θνητότητας σχετίζεται με 24% και 20% όλων των θανάτων σε άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα. Το 77% των θανάτων από στεφανιαία νόσο σημειώνεται εξωνοσοκομειακά, ενώ η ενδονοσοκομειακή θνητότητα έχει ελαττωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια και η μείωση αυτή συσχετίστηκε με την αύξηση της επεμβατικής αντιμετώπισης. Η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου, παρά τον έλεγχο των παραγόντων κινδύνου, παραμένει υψηλή. Ένας Αμερικανός πολίτης αναμένεται κάθε 40 δευτερόλεπτα να παρουσιάσει ένα νέο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και 805.000 νέα επεισόδια αναμένονται ετησίως.^{1,2}



Αίτια θανάτων στην Ευρώπη ανά φύλο (άνδρες αριστερά και γυναίκες δεξιά): Από :Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, Burns R, Rayner M, Townsend N (2017). European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels

ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

ΟΡΙΣΜΟΣ

Ο όρος οξέα στεφανιαία σύνδρομα, χρησιμοποιείται για να περιγράψει τις καταστάσεις εκείνες, που λόγω μειωμένης αιματικής ροής στη στεφανιαία κυκλοφορία εμφανίζεται μυοκαρδιακή ισχαιμία με ή χωρίς μυοκαρδιακή νέκρωση. Για λόγους διαγνωστικούς, θεραπευτικούς, προγνωστικούς τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα ταξινομούνται με βάση τα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα σε 2 κατηγορίες: α) Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος

ST(STEMI, ST elevation Myocardial Infarction) και β) Οξεία στεφανιαία σύνδρομα χωρίς ανάρωση του διαστήματος ST(NSTE-ACS, Non ST Elevation Acute Coronary Syndromes). Η β κατηγορία διαχωρίζεται επιπλέον σε 2 υποομάδες, β₁) Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάρωση του διαστήματος ST(N-STEMI, Non ST Elevation Myocardial Infarction) και β₂) ασταθή στηθάγχη. Η διάκριση των 2 υποομάδων στηρίζεται στην αύξηση ή μη των βιοδεικτών (προτιμάται η τροπονίνη) μυοκαρδιακής νέκρωσης. Έτσι, η ανεύρεση αυξημένης τροπονίνης στο περιφερικό αίμα, χαρακτηρίζει το n.stemi ,ενώ απουσία αύξησης την ασταθή στηθάγχη.³

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Το έμφραγμα κατηγοριοποιείται σε 5 τύπους:

1. Έμφραγμα αυτόματο, λόγω ρήξης/ διάβρωσης αθηρωματικής πλάκας ή διαχωρισμού στεφανιαίας αρτηρίας με αποτέλεσμα τον σχηματισμό ενδοαυλικού θρόμβου(τύπος I).
2. Έμφραγμα που οφείλεται σε δευτεροπαθή αίτια (π.χ. αναιμία, υπόταση, σπασμός των στεφανιαίων αγγείων, στένωση αορτικής βαλβίδας), τα οποία διαταράσσουν την ισορροπία προσφοράς-ζήτησης οξυγόνου (τύπος II).
3. Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος σε ασθενή που παρουσίασε συμπτώματα ισχαιμίας και ηλεκτροκαρδιογραφίες αλλοιώσεις ενδεικτικές ισχαιμίας ή νέο block αριστερού σκέλους(LBBB) , χωρίς βιοδείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης(θάνατος πριν τη λήψη περιφερικού αίματος ή λήψη πριν την κινητοποίηση ενζύμων) (τύπος III).
4. Έμφραγμα σχετιζόμενο με διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (τύπος IVα) , με επαναστένωση stent (IVb).
5. Έμφραγμα σχετιζόμενο με αορτοστεφανιαία παράκαμψη (τύπος V).⁴

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Η διάγνωση, του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM), στηρίζεται σε κλινικές, ηλεκτροκαρδιογραφικές, υπερηχοκαρδιογραφικές ενδείξεις ισχαιμίας καθώς και σε αυξημένους βιοδείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης. Η τροπονίνη , λόγω υψηλότερης ευαισθησίας και ειδικότητας , είναι ο προτιμώμενος βιοχημικός δείκτης ενδεικτικός μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Ως αύξηση της συγκέντρωσης της τροπονίνης θεωρείται μία τιμή πάνω από την 99^η εκατοστιαία θέση του ανώτερου ορίου αναφοράς. Βάσει των ανωτέρω θεσπίστηκαν τα εξής διαγνωστικά κριτήρια:

- 1) Αύξηση ή/και ελάττωση στην τιμή της τροπονίνης, με μία τουλάχιστον τιμή πάνω από την 99^η εκατοστιαία θέση του ανώτερου ορίου αναφοράς σε συνδυασμό με 1 τουλάχιστον από τα ακόλουθα.
 - Συμπτώματα ισχαιμίας
 - Νέες ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις (μεταβολές ST/T ή πρωτοεμφανιζόμενο LBBB)
 - Εμφάνιση παθολογικών επαρμάτων Q.
 - Υπερηχογραφική ανάδειξη διαταραχών κινητικότητας (υποκινησία/ακίνησία/δυσκινησία).
 - Ανεύρεση ενδοαυλικού θρόμβου (στεφανιογραφικά ή κατά τη νεκροτομή).
- 2) Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος σε ασθενή που παρουσιάστηκε με συμπτώματα ισχαιμίας και νέες ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις ,χωρίς αυξημένους βιοδείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης.
- 3) Για διαδερμικές στεφανιαίες παρεμβάσεις , όταν η αρχική τιμή της τροπονίνης είναι φυσιολογική , απαιτείται αύξηση 5 φορές μεγαλύτερη από την 99^η εκατ.θέση , ενώ όταν είναι ήδη αυξημένη, απαιτείται αύξηση της τάξης του 20%, ούτως ώστε να τεθεί η διάγνωση OEM.
- 4) Για την αορτοστεφανιαία παράκαμψη, απαιτείται αύξηση της τροπονίνης 10 φορές μεγαλύτερη από την 99^η εκατ.θέση , σε συνδυασμό με νέες ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις ή απεικόνιση πρόσφατης απώλειας βιώσιμου μυοκαρδίου ή αγγειογραφική ανάδειξη απόφραξης μοσχεύματος ή αυτόχθονος στεφανιαίου αγγείου.
- 5) Αγγειογραφική ή νεκροτομική ανάδειξη θρόμβωσης του stent , με συνοδό άνοδο ή κάθοδο των επιπέδων τροπονίνης, με μια τουλάχιστον τιμή πάνω από την 99^η εκατ.θέση του ανώτερου ορίου αναφοράς.^{5,6}

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ-ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αγγείων, αποτελεί το βασικό αίτιο των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Άλλα , λιγότερο συχνά αίτια που ευθύνονται για την εκδήλωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου είναι τα εξής:

- 1) Εμβολή στεφανιαίων αγγείων(π.χ. από ενδοκαρδίτιδα, προσθετική βαλβίδα, τοιχωματικός θρόμβος).
- 2) Αρτηρίτιδα (Takayasu, Kawasaki, οζώδης κτλ).
- 3) Συγγενείς διαταραχές στεφανιαίων αγγείων (π.χ ανώμαλη έκφυση, φίστουλα).
- 4) Τραυματισμός των στεφανιαίων αγγείων (ιατρογενώς, μετά από ακτινοθεραπεία).
- 5) Στένωση του αυλού από σπασμό είτε επικαρδιακών αγγείων είτε μικρών στεφανιαίων αγγείων.
- 6) Διαχωρισμός αορτής και στεφανιαίων αγγείων.
- 7) Διαταραχές ισορροπίας προσφοράς και ζήτησης οξυγόνου (π.χ πυρετός, αναιμία, θυρεοτοξίκωση, υπόταση, στένωση αορτικής βαλβίδας).

8) Διαταραχές μεταβολισμού και πήξης.⁷

Η αθηρωμάτωση, είναι μια συστηματική νόσος, η οποία ξεκινά από την παιδική κιόλας ηλικία, εξελίσσεται και διέρχεται από διάφορα στάδια, μπορεί να παραμείνει ασυμπτωματική, να προκαλέσει σημαντική στένωση του αυλού και να εκδηλωθεί ως σταθερή στηθάγχη ή να επιπλακεί με αθηροθρόμβωση και να εκδηλωθεί ως οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Σύμφωνα με την μελέτη Framingham υπάρχουν πολλοί παράγοντες κινδύνου που συμμετέχουν στην ανάπτυξη αθηρωμάτωσης και διακρίνονται σε τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους. Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα, η παχυσαρκία και η καθιστική ζωή και αυτοί οι παράγοντες είναι ο στόχος τόσο της πρωτογενούς όσο και της δευτερογενούς πρόληψης. Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου θεωρούνται το φύλο, η ηλικία και το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου. Παρά τον ολοένα και πιο αυστηρό έλεγχο των παραγόντων κινδύνου, η επίπτωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων παραμένει υψηλή, με μια ελάττωση στον αριθμό των STEMI και αντίστοιχη αύξηση των non-STEMI. Νέες μελέτες στο μέλλον και ίσως η ανάδειξη της συμβολής του γενετικού υποβάθρου στην ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου, να αλλάξουν τα σημερινά δεδομένα.^{3,7}

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ

Η παθογένεια της αθηρωμάτωσης δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί και διάφορες θεωρίες, έχουν κατά καιρό χρησιμοποιηθεί, για να περιγράψουν τους πολύπλοκους και πολυπαραγοντικούς μηχανισμούς. Η επικρατέστερη είναι η θεωρία της <<φλεγμονώδους αντίδρασης σε τραυματισμό>>, σύμφωνα με την οποία, το ενδοθήλιο, υπόκειται στη βλαπτική επίδραση της ανώμαλης ροής αίματος, που προκαλείται, από τις επιδράσεις παραγόντων κινδύνου, όπως αύξηση και οξείδωση των LDL, ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, το κάπνισμα, την αρτηριακή υπέρταση, τον σακχαρώδη διαβήτη, τη μηχανική τάση που ασκείται κατά την καρδιακή συστολή. Έτσι, το τραυματισμένο ενδοθήλιο δυσλειτουργεί και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία χαρακτηρίζεται από αύξηση της διαπερατότητας σε πρωτεΐνες πλάσματος, αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης, μετανάστευση λευκοκυττάρων στο αρτηριακό τοίχωμα, αυξημένη έκφραση αγγειοσυσπαστικών και μειωμένη έκφραση αγγειοδιασταλτικών ουσιών, εξασθένηση της θρομβοαντίστασης. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η συνεπακόλουθη φλεγμονώδης αντίδραση, αποτελούν το υπόβαθρο για το σύνολο των κυτταρικών και μοριακών διεργασιών που περιλαμβάνονται στη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας.⁸ Σε κυτταρικό λοιπόν επίπεδο: τα λευκοκύτταρα προσκολλώνται στο δυσλειτουργούν ενδοθήλιο. Όταν η ενδοθηλιακή στιβάδα φλεγμαίνει, εκφράζει μόρια προσκόλλησης, τα οποία συνδέουν συγγενείς <<συνδέτες>> στα λευκοκύτταρα. Οι σελεκτίνες μεσολαβούν

την αλληλεπίδραση με το φλεγμαίνουν ενδοθήλιο και οι ιντεγκρίνες την προσκόλληση των λευκοκυττάρων. Ακολουθως, προφλεγμονώδεις κυτοκίνες ασκούν χημειοτακτική διέγερση επί των λευκοκυττάρων, προάγοντας τη μετανάστευσή τους στον έσω χιτώνα των αγγείων. Παράλληλα φλεγμονώδεις μεσολαβητές, όπως ο M-CSF (macrophage colony-stimulating factor), αυξάνουν την έκφραση υποδοχέων των μακροφάγων, οδηγώντας σε πρόσληψη λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων. Τόσο ο M-CSF όσο και άλλοι μεσολαβητές αυξάνουν την είσοδο μακροφάγων στον έσω χιτώνα, όπου συνυπάρχουν με τα T-λεμφοκύτταρα κατά την εξέλιξη της βλάβης. Τόσο τα T-λεμφοκύτταρα όσο και τα κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος, εκκρίνουν κυτοκίνες και αυξητικούς παράγοντες που διεγείρουν τη μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων (ΛΜΚ). Τα ΛΜΚ, εκφράζουν ένζυμα που διασπούν την ελαστίνη και το κολλαγόνο και επιτρέπουν την διείσδυσή τους διαμέσου της θεμέλιας ουσίας, με την πάροδο των ετών. Τα αφρώδη κύτταρα, παράγουν μεταλλοπρωτεϊνάσες που διασπούν το κολλαγόνο και οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές αναστέλλουν την αναγέννηση κολλαγόνου, οδηγώντας τελικά σε λέπτυνση της ινώδους κάψας, καθιστώντας την ευάλωτη σε ρήξη. Ταυτόχρονα, η αλληλεπίδραση μακροφάγων και T-λεμφοκυττάρων αυξάνει την έκφραση του ιστικού παράγοντα, ούτως ώστε, όταν η πλάκα ραγεί, ο ιστικός παράγοντας θα έρθει σε επαφή με προϊόντα αίματος και θα πυροδοτήσει την έναρξη του καταρράκτη πήξης.⁹

Εκτός λοιπόν από τον τραυματισμό του ενδοθηλίου, που αποτελεί το εναρκτήριο έναυσμα, σημαντικός είναι και ο ρόλος της φλεγμονής, όπως αποδεικνύεται άλλωστε από την ανεύρεση φλεγμονωδών κυττάρων, τόσο τοπικά στο αγγειακό τοίχωμα, όσο και συστηματικά στην κυκλοφορία.

Τέλος, μεγάλη έμφαση έχει δοθεί, στην ταυτοποίηση της ευάλωτης προς ρήξη αθηρωματικής πλάκας και υπάρχει ομοφωνία σχετικά με τα χαρακτηριστικά αυτής που την καθιστούν ευάλωτη και είναι τα εξής: α) λεπτή ινώδης κάψα (<65μm), β) μεγάλος λιπώδης πυρήνας (>40% μεγέθους της πλάκας), γ) αυξημένη νεοαγγείωση, δ) λίγα λεία μυϊκά κύτταρα, ε) έντονη φλεγμονώδης διήθηση, στ) ενδοπλασμική αιμορραγία, ζ) θετική αναδιαμόρφωση του αγγείου.¹⁰

ΤΥΠΟΙ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ

Βλάβες Τύπου I: Αρχικές βλάβες, μικροσκοπικά μόνο ορατές, ανευρίσκονται στην παιδική ηλικία και σπάνια σε ενηλίκους, δεν προκαλούν στένωση του αυλού και χαρακτηρίζονται από εναποθέσεις λιπιδίων και μακροφάγων στον έσω χιτώνα.

Βλάβες Τύπου II: Χαρακτηρίζονται και ως λιπώδεις γραμμώσεις, είναι μακροσκοπικά ορατές ως κιτρινωπές κηλίδες ή ταινίες ή λωρίδες. Είναι εστιακές

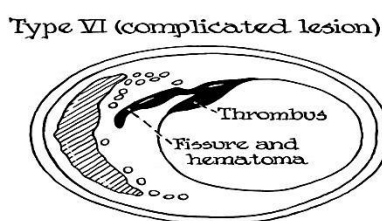
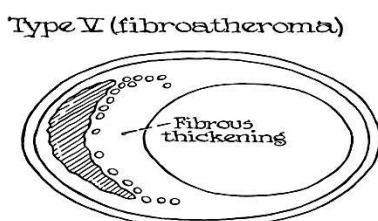
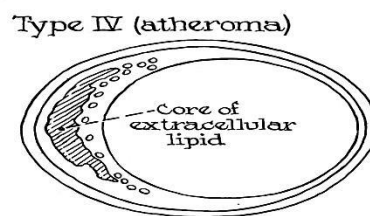
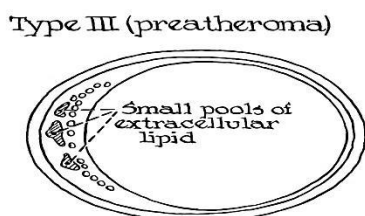
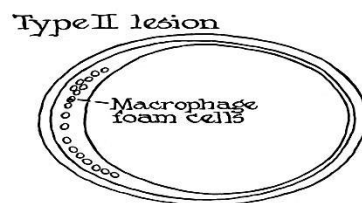
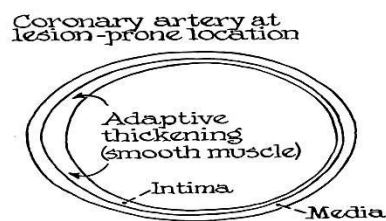
παχύνσεις του έσω χιτώνα που αποτελούνται από T λεμφοκύτταρα και αφρώδη κύτταρα. Περαιτέρω διακρίνονται σε τύπου IIα, όταν εμφανίζονται σε θέσεις που προηγούνταν οι τύπου I και μπορεί να εξελιχθούν και σε τύπου IIβ, όταν εμφανίζονται σε περιοχές όπου ο έσω χιτώννας είναι λεπτός με λίγα ΛΜΚ.

Βλάβες Τύπου III: Ονομάζονται και προαθηρώματα, αποτελούν εξέλιξη των βλαβών τύπου II και χαρακτηρίζονται από την παρουσία εξωκυτταρίων σταγονιδίων λίπους, περιέχουν μεγαλύτερες ποσότητες λιπιδίων από ότι οι βλάβες τύπου II και δεν προκαλούν συνήθως στένωση του αυλού.

Βλάβες Τύπου IV: Ονομάζονται και αθηρώματα, χαρακτηρίζονται από την παρουσία λιπώδη πυρήνα, δηλαδή μεγάλης ποσότητας εξωκυτταρίου λίπους που καταλαμβάνει μια σαφώς αφοριζόμενη περιοχή του έσω χιτώνα, προκαλεί πάχυνση του τοιχώματος, χωρίς συνήθως στένωση του αυλού και είναι μακροσκοπικά ορατές. Η περιοχή μεταξύ λιπώδους πυρήνα και επιφάνειας της βλάβης περιέχει αφρώδη κύτταρα, λίγα ΛΜΚ, ελάχιστο κολλαγόνο και είναι λόγω σύστασης επιρρεπής σε ρήξη.

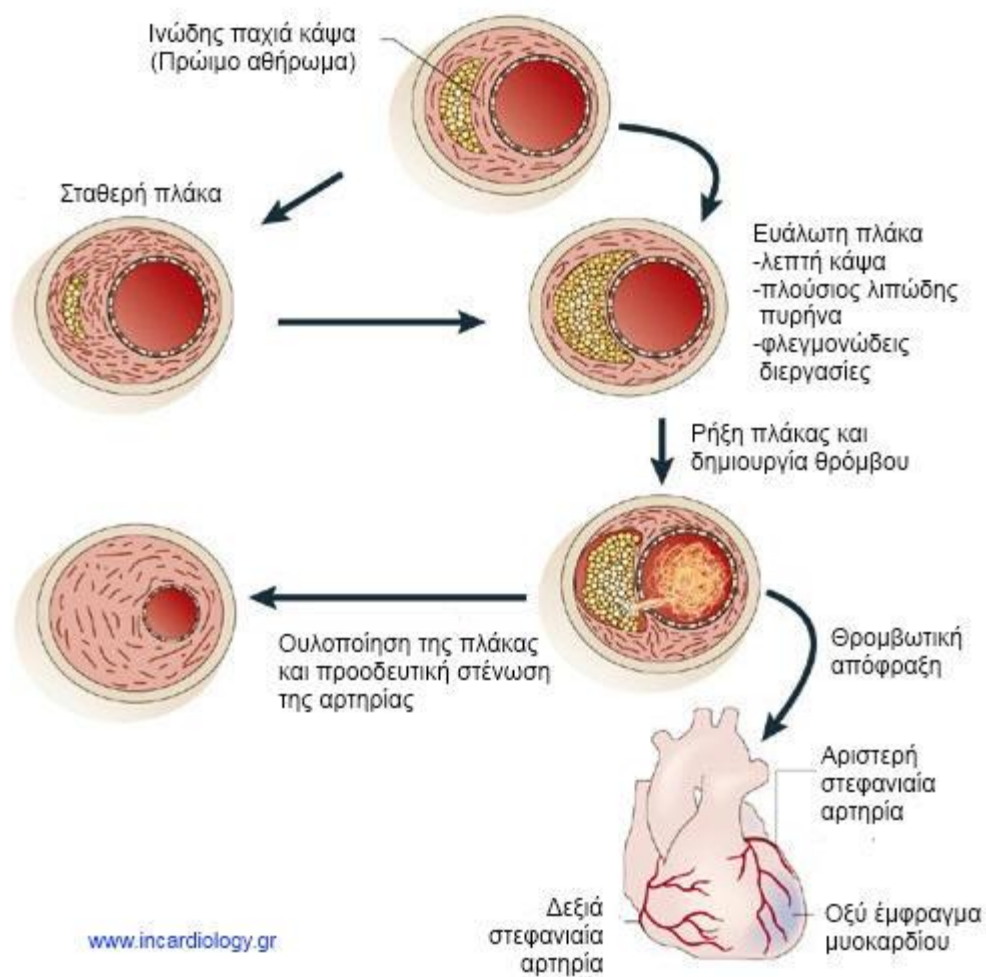
Βλάβες Τύπου V: Χαρακτηρίζονται από την ανάπτυξη ινώδους ιστού στην περιοχή μεταξύ λιπώδους πυρήνα και αυλού της αρτηρίας(ινώδης κάψα). Όταν η ινώδης κάψα αναπτύσσεται σε βλάβη με λιπώδη πυρήνα ονομάζεται ινοαθήρωμα(Va), όταν εμφανίζεται σε βλάβη με ασβεστωμένο λιπώδη πυρήνα, ονομάζεται, ασβεστωμένη βλάβη(Vb) και όταν εμφανίζεται σε βλάβη χωρίς λιπώδη πυρήνα χαρακτηρίζεται ως ινώδης βλάβη(Vc). Οι βλάβες τύπου V, συνήθως προκαλούν στένωση του αυλού.

Βλάβες Τύπου VI: Ονομάζονται και επιπλεγμένες βλάβες. Είναι βλάβες τύπου IV ή V, με τα εξής χαρακτηριστικά: α) επιφανειακή διάβρωση/εξέλκωση, β) ενδοπλακική αιμορραγία, γ) επιφανειακή θρόμβωση.^{11,12}



Από: HC Stary et al. A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association Circulation. 1995;92:1355-1374

Οι βλάβες τύπου IV και V, είναι συνήθως, οι υπεύθυνες βλάβες για την εκδήλωση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Συχνά δεν προκαλούν σημαντική στένωση του αυλού και έτσι εξηγείται η απουσία στηθαγχικής συμπτωματολογίας πριν την εκδήλωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, όμως, είναι ασταθείς πλάκες με τα χαρακτηριστικά που προαναφέρθηκαν και επιρρεπείς σε ρήξη ή διάβρωση. Για την ρήξη της πλάκας, ενοχοποιούνται, τόσο παθητικά όσο και μηχανικά αίτια. Ο παθητικός μηχανισμός, αναγνωρίζεται, από το ότι η ρήξη εντοπίζεται στο σημείο της βλάβης, όπου η ινώδης κάψα είναι λεπτή, ενώ ο μηχανικός παράγοντας, από την εντόπιση της ρήξης, στο σημείο της πλάκας, που δέχεται την μεγαλύτερη μηχανική καταπόνηση, όπως είναι το σημείο επαφής μιας έκκεντρης πλάκας με το παρακείμενο υγιές ενδοθήλιο. Αμέσως μετά τη ρήξη/διάβρωση μιας αθηρωματικής πλάκας, ακολουθεί ο σχηματισμός ενδοαγγειακού θρόμβου, ο οποίος με τη σειρά του μπορεί να λυθεί αυτόματα, να οργανωθεί στα πλαίσια επούλωσης, να προκαλέσει υφολική ή ολική απόφραξη του αυλού.^{13,14}



ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ-ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ

Αμέσως μετά τη ρήξη/διάβρωση αθηρωματικής πλάκας, ακολουθεί ο σχηματισμός ενδοαγγειακού θρόμβου, κεντρικό ρόλο στον οποίο παίζουν τα αιμοπετάλια. Το ενδοθήλιο τραυματίζεται και στο σημείο τραυματισμού, εκτίθενται υπενδοθηλιακές πρωτεΐνες, όπως το κολλαγόνο και ο παράγοντας von Willebrand (vWF) στη ροή του αίματος. Τα αιμοπετάλια φέρουν στην επιφάνειά τους συμπλέγματα γλυκοπρωτεϊνών (Gr) της κατηγορίας ιντεγκρινών. Οι υποδοχείς Gr Ib/IX/V και Gr VI, προσδένουν τα αιμοπετάλια στον vWF και το κολλαγόνο και ο Gr VI δημιουργεί επιπλέον ενδοκυττάρια σήματα για την προσκόλληση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων, μέσω των υποδοχέων Gr Ia/IIa, Gr IIb/IIIa. Στον παράγοντα Gr IIb/IIIa, προσδένονται μόρια ινωδογόνου και κάθε μόριο ινωδογόνου συνδέει 2 αιμοπετάλια. Ακολουθεί σύντηξη των α- και δ- κοκκίων των αιμοπεταλίων με τη μεμβράνη τους και απελευθέρωση ουσιών που προάγουν την προσκόλληση αιμοπεταλίων (vWF), τη συσσώρευση τους (ADP, ινωδογόνο, σεροτονίνη), την

ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης(παράγοντας V/Va), την αναστολή δράσης της ηπαρίνης(αιμοπεταλιακός παράγοντας 4, PF4). Η απελευθέρωση του περιεχομένου των α-κοκκίων οδηγεί στην έκφραση της P-σελεκτίνης στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων , η οποία προάγει την προσκόλληση τους σε ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα, μονοκύτταρα και ουδετερόφιλα.¹⁵⁻¹⁸

Παράλληλα με το σχηματισμό του αιμοπεταλιακού θρόμβου, ενεργοποιείται ο καταρράκτης πήξης , τόσο με την ενδογενή όσο και με την εξωγενή οδό. Η εξωγενής οδός, πυροδοτείται , από την επαφή του ιστικού παράγοντα με προϊόντα του αίματος και απελευθερώνεται από τον λιπώδη πυρήνα μετά τη ρήξη/διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας. Σχηματίζει σύμπλεγμα με τον ενεργοποιημένο παράγοντα VII(VIIa) με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των παραγόντων IX και X. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας X(Xa) με τον παράγοντα Va καταλύουν τη διάσπαση της προθρομβίνης και παραγωγή θρομβίνης. Η ενδογενής οδός, ξεκινά με την έκθεση της προκαλικρεΐνης/καλλικρεΐνης και των παραγόντων XI και XII σε ανιονικές επιφάνειες, με αποτέλεσμα την μετατροπή της προκαλικρεΐνης σε καλλικρεΐνη , την ενεργοποίηση του κινινογόνου με παραγωγή της βραδυκινίνης, η οποία έχει φλεγμονώδεις και αγγειοδιασταλτικές δράσεις. Ο παράγοντας XIIa, ενεργοποιεί τον παράγοντα XI και τον παράγοντα X. Στο σημείο αυτό καταλήγει τόσο η ενδογενής όσο και η εξωγενής οδός. Ακολουθεί η παραγωγή θρομβίνης, η οποία εκτός από το να μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες, ασκεί πλειοτροπικές δράσεις, ενισχύοντας την πήξη του αίματος. Ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια, τον παράγοντα XIII, ο οποίος σταθεροποιεί το πήγμα αίματος και το μετατρέπει σε θρόμβο, τους παράγοντες V, VIII,XI με μηχανισμό θετικής ανάδρασης. Παράλληλα τα αιμοπετάλια συμμετέχουν ενεργά, αποδίδοντας μεγαλύτερες ποσότητες ιστικού παράγοντα, ινωδογόνου, παραγόντων V, XII και διευκολύνοντας την ενεργοποίηση του παράγοντα XI μέσω της θρομβίνης και έτσι την επακόλουθη ενεργοποίηση του IX στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων. Το ενεργοποιημένο αιμοπετάλιο και το κεντρικό στοιχείο της πήξης, η θρομβίνη , αλληλοεξαρτώνται.^{19,20} Η αντιθρομβωτική αγωγή, συνιστάμενη από αντιαιμοπεταλιακούς και αντιπηκτικούς παράγοντες, σύμφωνα με τους μηχανισμούς που προαναφέρθηκαν αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα.

ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΧΩΡΙΣ ΑΝΑΣΠΑΣΗ ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ ST

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η αιφνίδια ελάττωση της στεφανιαίας ροής μετά από ρήξη/διάβρωση αθηρωματικής πλάκας και τον συνεπακόλουθο σχηματισμό ενδοαυλικού θρόμβου, που προκαλεί υφολική απόφραξη του αυλού, αποτελεί τον κύριο παθογενετικό μηχανισμό των NSTEMI-ACS. Ενίοτε η απόφραξη του αυλού από τον θρόμβο, μπορεί

να είναι ολική, όμως λόγω ικανής παράπλευρης κυκλοφορίας να εκδηλωθεί ως non-stemi. Η απλή αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αγγείων, συμπτωματική ή μη, υπό την επίδραση παραγόντων που είτε αυξάνουν τις απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο (π.χ πυρετός, ταχυκαρδία, στένωση αορτικής βαλβίδας) είτε ελαττώνουν την προσφορά οξυγόνου (π.χ σήψη, υπόταση, αναιμία), μπορεί να εκδηλωθεί ως non-stemi. Τέλος, η δυναμική απόφραξη των στεφανιαίων αγγείων, λόγω σπασμού είτε των επικαρδιακών αρτηριών (Prinzmetal) είτε των μικρών αγγείων (μικροαγγειακή στηθάγχη), αποτελούν πιθανούς μηχανισμούς.²¹

Η στηθάγχη Prinzmetal, χαρακτηρίζεται από εστιακό σπασμό μιας επικαρδιακής στεφανιαίας αρτηρίας που προκαλεί παροδική ανάσπαση ST(<20min). Μπορεί να εκδηλωθεί ως OEM, κοιλιακή αρρυθμία ή αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Εμφανίζεται σε ασθενείς με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία ή με μη αποφρακτική αθηρωμάτωση ή σε ασθενείς με σοβαρές στενώσεις. Πιθανοί εκλυτικοί παράγοντες, θεωρούνται το κάπνισμα, η χρήση κοκαΐνης και η έκθεση στο κρύο.

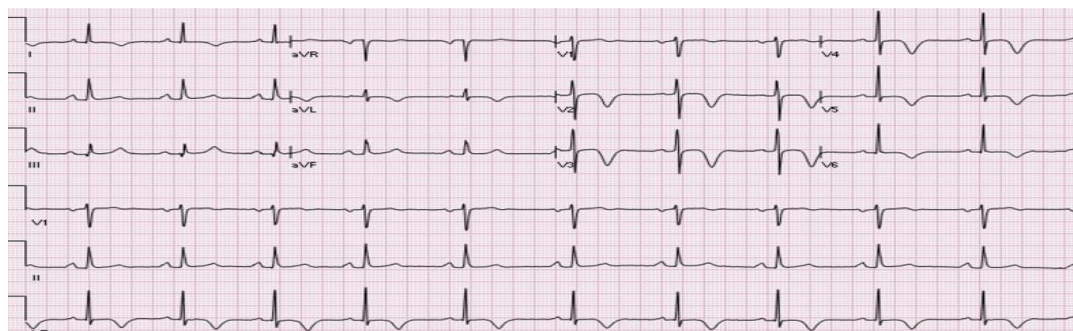
Η μικροαγγειακή στηθάγχη, χαρακτηρίζεται από σπασμό των μικρών ενδοτοίχωματικών αγγείων αντίστασης και πιθανώς οφείλεται σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Εκδηλώνεται ηλεκτροκαρδιογραφικά με κατάσπαση ST ή αναστροφή T και οι επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες είναι αγγειογραφικά φυσιολογικές.²²

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Το τυπικό σύμπτωμα, που οδηγεί τον ασθενή με NSTEMI-ACS για αναζήτηση ιατρικής φροντίδας, είναι το οξύ οπισθοστερνικό άλγος, το οποίο περιγράφεται ως συσφιγκτικό, αίσθημα βάρους ή πίεσης και συχνά αντανακλά στην ωλένια επιφάνεια των άνω άκρων, στους ώμους, τον τράχηλο, τη γνάθο και την μεσοπλευρική χώρα. Μπορεί να συνοδεύεται από εφιδρώσεις, δύσπνοια, συγκοπτικά επεισόδια και επιγαστραλγία. Συχνά οι ασθενείς παρουσιάζονται με άτυπα συμπτώματα όπως, επιγαστραλγία, εμέτους, δύσπνοια και απουσία προκαρδίου άλγους. Παρατηρείται συχνότερα σε διαβητικούς, ηλικιωμένους ασθενείς και σε γυναίκες. Η διάγνωση της ασταθούς στηθάγχης είναι κυρίως κλινική. Έτσι στηθάγχη προσπαθείας, πρωτοεμφανιζόμενη εντός 30 ημερών, επιδεινούμενη στηθάγχη προσπαθείας ως προς την ένταση, τη διάρκεια και τη συχνότητα επεισοδίων και στηθάγχη ηρεμίας θεωρούνται εκδηλώσεις οξέος στεφανιαίου επεισοδίου.²³

ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑ

Οι ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και non-stemi, παρουσιάζουν τις ίδιες ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές. Χαρακτηριστικό εύρημα στην ομάδα των ασθενών αυτών, αποτελούν οι κατασπάσεις του διαστήματος ST και η αναστροφή των T. Μεγάλες κατασπάσεις σηματοδοτούν κακή έκβαση, ενώ τα αρνητικά συμμετρικά βαθιά T στις προκάρδιες απαγωγές(σύνδρομο Wellens), με ή χωρίς αύξηση των ενζύμων ενδεικτικών μυοκαρδιακής νέκρωσης, συνήθως αποτελούν ένδειξη εγγύς απόφραξης του προσθίου κατιόντα και είναι κακός προγνωστικός δείκτης. Ενίοτε, μπορεί να παρατηρηθεί παροδική ανάσπαση του διαστήματος ST(<20min), που είτε οφείλεται σε αυτόματη λύση του θρόμβου είτε σε αγγειοσύσπαση. Το 50% των ασθενών, δεν παρουσιάζει ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις, ενώ προσοχή θα πρέπει να δοθεί σε ασθενείς με παλαιά ανάστροφα T, στους οποίους ένα νέο στηθαγχικό επεισόδιο μπορεί να εκδηλωθεί με θετικοποίηση αυτών.^{24,25}

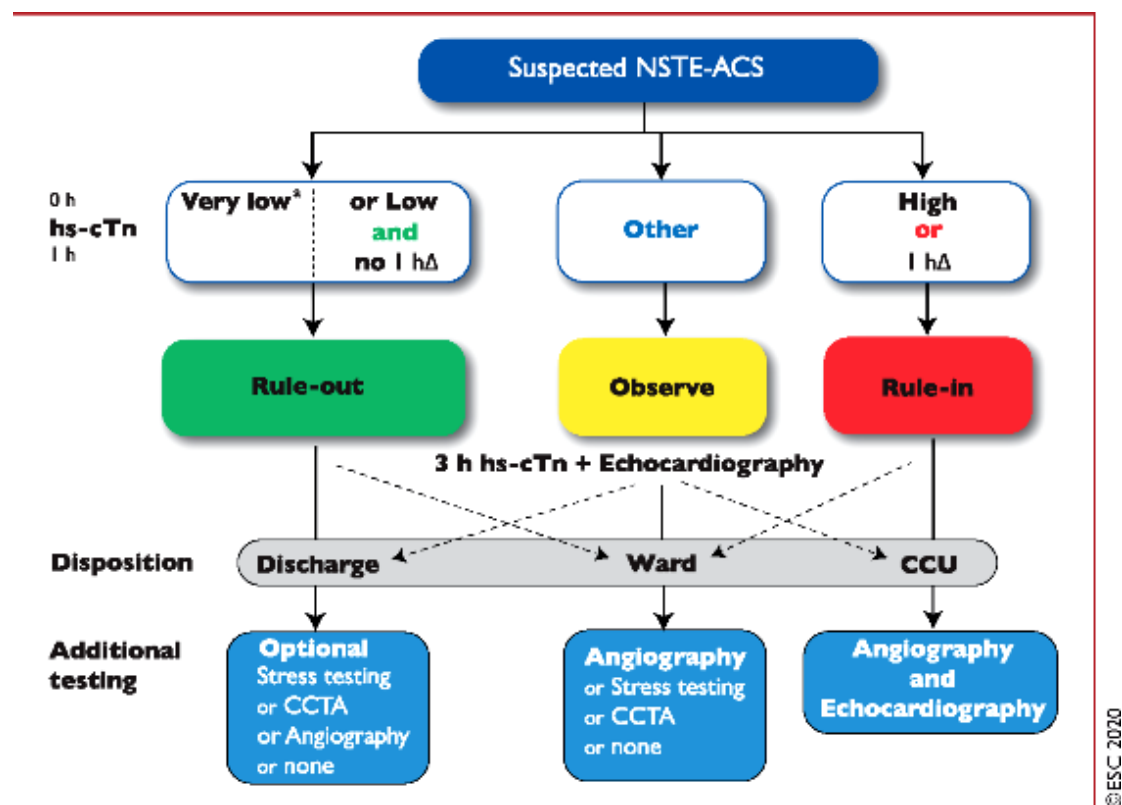


Από: Kishan S.,Parikh MD,Rajiv Agarwal,Amit K,Mehrotra MD,Rajiv S.,Swamy MD Wellens syndrome: a life-saving diagnosis. American Journal of Emergency Medicine (2012)30, 255.e3–255.e5

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Η τροπονίνη, λόγω υψηλότερης ευαισθησίας και ειδικότητας συγκριτικά με τους παλαιότερα χρησιμοποιούμενους δείκτες(μυοσφαιρίνη, LDH, AST, ισοένζυμα CK), έχει καθιερωθεί ως ο προτιμώμενος δείκτης για την ανίχνευση μυοκαρδιακής βλάβης. Παρότι η διάγνωση στο STEMI τίθεται άμεσα από την κλινική εικόνα και το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), το ίδιο δεν ισχύει για το non-stemi και την ασταθή στηθάγχη, όπου η μέτρηση της τιμής της τροπονίνης είναι ζωτικής σημασίας τόσο για την διαφοροδιάγνωση μεταξύ των δύο, όσο και για την πιστοποίηση του non-stemi. Από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία έχουν προταθεί διαγνωστικοί αλγόριθμοι, με επικρατέστερο, αυτόν που αναρτήθηκε στις κατευθυντήριες οδηγίες

για τα non-stemi το 2020 και αφορά την τροπονίνη I ή T υψηλής ευαισθησίας, με την επανάληψη του ελέγχου εάν η αρχική τιμή είναι αρνητική (0hr), στη 1 ώρα από την πρώτη ή εναλλακτικά εάν αυτό δεν είναι εφικτό στις 2 ώρες από την πρώτη, με την 1^η να λαμβάνεται κατά την είσοδο του ασθενούς. Εφόσον οι δύο πρώτες μετρήσεις είναι αρνητικές και παρόλα αυτά τα συμπτώματα ισχαιμίας επιμένουν συνιστάται και 3^η μέτρηση στις 3 ώρες από την πρώτη. Τέλος, θα πρέπει να λαμβάνονται πάντα υπόψιν και άλλες καταστάσεις που συνοδεύονται από υψηλά επίπεδα τροπονίνης όπως ο διαχωρισμός της αορτής, η μυοκαρδίτιδα, η πνευμονική εμβολή, νεφρική ανεπάρκεια κτλ και να διαφοροδιαγιγνώσκονται από τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα.²⁶⁻²⁹



Από: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal (2020) 00, 1-79

ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι ασθενείς με non-stemi , χρήζουν άμεσης διάγνωσης, επείγουσας αντιμετώπισης και συνεχούς ηλεκτροκαρδιογραφικής παρακολούθησης το 1^ο 24ωρο(κακοήθεις αρρυθμίες). Πρόκειται για ετερογενή ομάδα ασθενών, στην οποία περιλαμβάνονται ασθενείς χαμηλού, μέσου και υψηλού κινδύνου. Συνεπώς, μόλις τεθεί η διάγνωση, πρέπει άμεσα να γίνει διαστρωμάτωση του κινδύνου, ούτως ώστε να αναγνωρισθούν οι ασθενείς υψηλού κινδύνου που θα χρειαστούν άμεση επαναγγείωση και οι χαμηλού κινδύνου, που θα επωφεληθούν από την συντηρητική θεραπεία και την εκλεκτική επεμβατική αντιμετώπιση. Για την επιλογή λοιπόν, της βέλτιστης αντιμετώπισης, η διαστρωμάτωση κινδύνου είναι ζωτικής σημασίας και διάφορα scores, έχουν δημιουργηθεί για το σκοπό αυτό, με τα πιο διαδεδομένα , τα GRACE και TIMI.^{30,31} Το GRACE score , το οποίο αξιολογεί 8 παραμέτρους και ο υπολογισμός του απαιτεί πρόσβαση σε ηλεκτρονικό μέσο, έχει μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα από το TIMI score, το οποίο όμως είναι πιο εύχρηστο.

Πίνακας 1. Οξεία στεφανιαία σύνδρομα: κλίμακα κινδύνου TIMI(Thrombolysis In Myocardial Infarction-Risk Score)(Τροποποίηση από Antmann EM, et al. JAMA.2000;284:835-842)

- Ηλικία >65 έτη
- Τουλάχιστον 3 παράγοντες κινδύνου για Σ.Ν, συμπεριλαμβανομένων της υπέρτασης, του διαβήτη, θετικού οικογενειακού ιστορικού για ΣΝ, δυσλιπιδαιμίας και καπνίσματος.
- Γνωστή στεφανιαία νόσος(στένωση >50% σε προηγηθείσα στεφανιογραφία)
- Ανάσπαση ή κατάσπαση ST >1mm
- Σοβαρή στηθάγχη (π.χ >2 επεισόδια στηθάγχης ηρεμίας τις τελευταίες 24 ώρες)
- Λήψη ασπιρίνης τις τελευταίες 7 ημέρες.
- Αύξηση των βιοδεικτών μυοκαρδιακής νέκρωσης (τροπονίνη)

❖ Κάθε παράμετρος βαθμολογείται με 1 μονάδα(μέγιστη βαθμολογία 7 μονάδες)

Ενδονοσοκομειακός κίνδυνος καρδιαγγειακού συμβάματος:
Χαμηλός:0-2(<8.3%), Ενδιάμεσος:3-4(<19.9%), Υψηλός:5-7(<41%)

Πίνακας 2. Κριτήρια υψηλού κινδύνου ασθενών με NSTEMI-ACS με ένδειξη για επεμβατική αντιμετώπιση (Προσαρμοσμένο από The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. European Heart Journal (2020) 00, 1-79).		
Πρωτεύον κριτήριο 1. Σχετική αύξηση ή πτώση τροπονίνης 2. Δυναμικές αλλαγές ST ή αλλαγές κύματος T 3. GRACE score > 140		
Δευτερεύον κριτήριο 1. Σακχαρώδης διαβήτης 2. Νεφρική ανεπάρκεια (eGFR<60 ml/min/1.73m ²) 3. Μειωμένη λειτουργία αριστεράς κοιλίας (κλάσμα εξώθησης<40%) 4. Πρώιμη μετεμφραγματική στηθάγχη 5. Πρόσφατη PCI 6. Προηγούμενο CABG 7. Ενδιάμεσος έως υψηλός κίνδυνος με το GRACE score		
PCI=διαδερμική στεφανιαία παράκαμψη, CABG=αορτοστεφανιαία παράκαμψη		

Βάσει της κλινικής εικόνας, των scores διαστρωμάτωσης κινδύνου και τα κριτήρια υψηλού κινδύνου(πίνακας 2) που παρατίθενται, προκύπτουν και οι συστάσεις της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, για την βέλτιστη αντιμετώπιση των ασθενών.³²

Πίνακας 3. Συστάσεις για επεμβατική αξιολόγηση και επαναγγείωση σε ασθενείς με NSTEMI-ACS (Προσαρμοσμένο από:The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. European Heart Journal (2020) 00, 1-79)		
Συστάσεις	Κατηγορία	Επίπεδο
<ul style="list-style-type: none"> Επείγουσα στεφανιογραφία (<2ώρες) συνιστάται σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου (εμμένονσα στηθάγχη, καρδιακή ανεπάρκεια, κοιλιακές αρρυθμίες, αιμοδυναμική αστάθεια, μηχανικές επιπλοκές). Πρώιμη επεμβατική αντιμετώπιση (<24ώρες) συνιστάται σε ασθενείς με 1 τουλάχιστον πρωτεύον κριτήριο(Πίνακας 2). Επεμβατική αντιμετώπιση (<72ώρες) συνιστάται σε ασθενείς που έχουν ένα τουλάχιστον κριτήριο που τους καθιστά υψηλού κινδύνου (πίνακας 2) ή υποτροπή των συμπτωμάτων. Επεμβατική αξιολόγηση ρουτίνας των ασθενών χαμηλού κινδύνου δεν συνιστάται. 	I	C
	I	A
	I	A
	III	A

<ul style="list-style-type: none"> Μη επεμβατική τεκμηρίωση πρόκλησης ισχαιμίας, συστήνεται σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου χωρίς υποτροπή των συμπτωμάτων πριν την απόφαση για επεμβατική εκτίμηση. 	I	A
--	---	---

ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΜΕ ΑΝΑΣΠΑΣΗ ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ ST

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

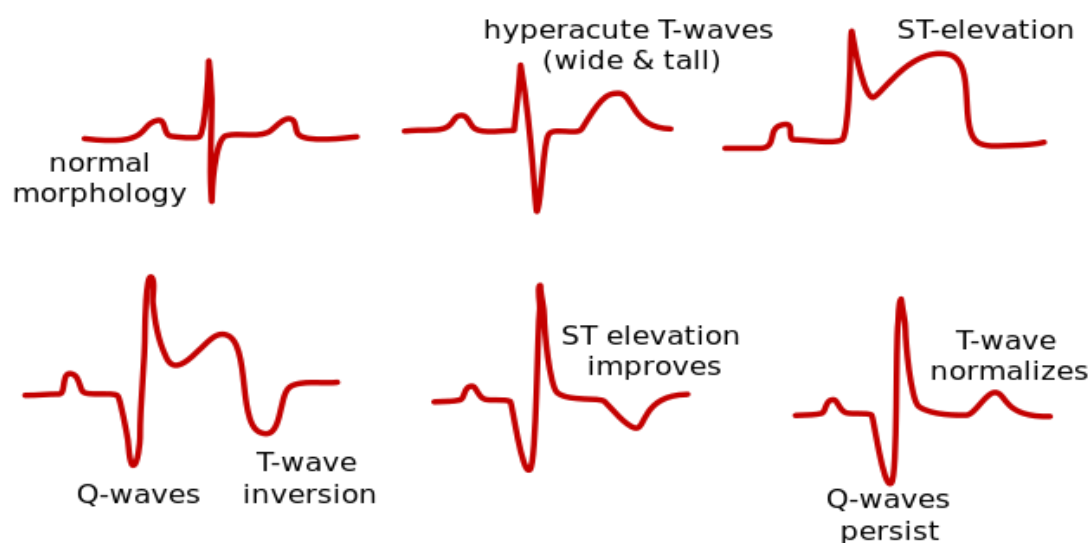
Ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, περιγράφεται στα $\frac{3}{4}$ των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και συχνότερα σε άνδρες και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενώ διάβρωση της πλάκας στο 25% και συχνότερα σε νέες γυναίκες. Μετά τη ρήξη ή διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας, το θρομβογόνο υλικό του λιπώδη πυρήνα, εκτίθεται στην κυκλοφορία του αίματος και ο σχηματισμός μικρού ή μεγάλου και απειλητικού για τη ζωή θρόμβου, εξαρτάται από 3 μεταβλητές που συνιστούν την τριάδα του Virchow: α) θρομβογονικότητα του εκτεθειμένου τμήματος της πλάκας, β) τοπικές διαταραχές της ροής και γ) συστηματική προδιάθεση για θρόμβωση. Μη αναστρέψιμη βλάβη εμφανίζεται 20 λεπτά μετά την έναρξη της ισχαιμίας, ενώ η νέκρωση ολοκληρώνεται σε 6 ώρες. Το μέγεθος της εμφραγματικής περιοχής, εξαρτάται από την αρτηρία που αποφράσσεται, το ύψος της απόφραξης (εγγύς ή περιφερικά), την επίτευξη επαναιμάτωσης και το χρόνο που αυτή πραγματοποιείται.²¹

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οπισθοστερνικό άλγος, αιφνίδιας έναρξης που συχνά αντανακλά στα άνω άκρα, τους ώμους, τον τράχηλο, τη γνάθο και περιγράφεται ως συσφιγκτικό, ως αίσθημα βάρους, πίεσης, καύσους, πνιγμονής είναι το τυπικό σύμπτωμα των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Συγκριτικά με τα NSTEMI-ACS, η κλινική εικόνα είναι συνήθως πιο θορυβώδης και όχι σπάνια ο ασθενής έχει όψη πάσχοντος (ωχρός, κάθιδρος), ενώ όταν του ζητηθεί να εντοπίσει τον πόνο, τοποθετεί τη γροθιά του στο στήθος (σημείο Levine). Συνοδά συμπτώματα, όπως δύσπνοια, συγκοπή, ναυτία, έμετος και επιγαστραλγία μπορεί να συνυπάρχουν, ενώ σε ένα ποσοστό περίπου 30%, τα συμπτώματα αυτά απουσιάζουν ή είναι τελείως άτυπα (αίσθημα παλμών, γαστρεντερικές διαταραχές), οπότε και η διάγνωση τίθεται δύσκολα και συνήθως τυχαία κατά τον ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο.³³

ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑ

Στην οξεία φάση του εμφράγματος, το πρωϊμότερο ηλεκτροκαρδιογραφικό εύρημα, είναι τα οξύαιχμα και αυξημένου εύρους επάρματα T. Ακολούθως εμφανίζεται ανάσπαση του διαστήματος ST, η οποία σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες πρέπει να είναι $>0.1\text{mV}$ σε 2 τουλάχιστον γειτονικές απαγωγές, με εξαίρεση τις απαγωγές V2, V3, για τις οποίες απαιτείται ανάσπαση $>0.15\text{mV}$ στις γυναίκες, $>0.2\text{mV}$ στους άνδρες >40 ετών και $>0.25\text{mV}$ στους άνδρες <40 ετών. Η υποξεία φάση, χαρακτηρίζεται από την υποχώρηση της ανάσπασης του ST, την εμφάνιση παθολογικών κυμάτων Q και την έναρξη αναστροφής του κύματος T. Η χρόνια φάση, χαρακτηρίζεται από την επάνοδο του ST στην ισοηλεκτρική γραμμή, την παρουσία παθολογικών κυμάτων Q και συμμετρικών αρνητικών κυμάτων T.



Στο 70% των ασθενών, τα κύματα Q διατηρούνται για αρκετά χρόνια μετά το έμφραγμα, ενώ τα αρνητικά T, μπορεί να εξαφανιστούν μετά από μήνες ή χρόνια ή να παραμείνουν εφ'όρου.³⁴ Διαγνωστικό πρόβλημα προκύπτει επί παρουσίας αποκλεισμού του αριστερού σκέλους (LBBB), που εμποδίζει την εμφάνιση ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων, ενδεικτικών εμφράγματος. Διάφορα κριτήρια έχουν προταθεί για την αναγνώριση OEM επί LBBB, με πιο διαδεδομένα τα κριτήρια Sgarbossa, τα οποία είναι τα εξής: 1) ανάσπαση ST $>1\text{mm}$ στις απαγωγές με κύμα R (5 βαθμούς), 2) κατάσπαση $>1\text{mm}$ στις απαγωγές V1-V3 (3 βαθμούς), 3) ανάσπαση $>5\text{mm}$ στις απαγωγές με rS ή QS (2 βαθμούς). Βαθμολογία >5 έχει

ειδικότητα 98% αλλά πολύ χαμηλή ευαισθησία (20%). Έμμεσα στοιχεία OEM επί LBBB είναι τα εξής: αναστροφή των επαρμάτων T στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές και θετικοποίηση αυτών στις αριστερές, εμφάνιση QR στις απαγωγές I, V5, V6, II, III, aVF. Όταν υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία OEM και παρουσία LBBB, θα ήταν φρόνιμο να αντιμετωπίζονται άμεσα με φαρμακευτική ή επεμβατική επαναιμάτωση και όταν είναι εφικτό να αναζητείται παλαιό ΗΚΓ, για να τεκμηριωθεί εάν το LBBB προϋπήρχε ή είναι νέο, οπότε επί OEM αποτελεί κακό προγνωστικό σημείο και υποδηλώνει εκτεταμένη ΣΝ, όπως αντίστοιχα και ο αποκλεισμός του δεξιού σκέλους (RBBB), που όμως δεν καλύπτει τις ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις.³⁵ Αντίστοιχα, στους ασθενείς με βηματοδοτικό ρυθμό, οι ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις αποκρύπτονται και η διάγνωση του OEM είναι δύσκολη. Εφαρμόζονται και εδώ τα κριτήρια Sgarbossa με χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα και όταν είναι εφικτό, επαναπρογραμματίζεται η λειτουργία του βηματοδότη για να φανεί ο ενδογενής ρυθμός.³⁶

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Η διάγνωση του STEMI, σε αντίθεση με τα NSTEMI-ACS, έχει ήδη τεθεί κατά την πρώτη επαφή του αρρώστου με τον ιατρό, από την κλινική εικόνα και το ΗΚΓ (βέλτιστος χρόνος τα πρώτα 10 λεπτά), οπότε η αναμονή των αποτελεσμάτων των επιπέδων τροπονίνης, δεν κρίνεται σκόπιμη και σε καμία περίπτωση δεν πρέπει να καθυστερήσει την αντιμετώπιση των ασθενών. Ωστόσο, σε όλους τους ασθενείς, πρέπει να λαμβάνεται δείγμα περιφερικού αίματος για μέτρηση των βιοδεικτών μυοκαρδιακής νέκρωσης κατά την είσοδό τους στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, όχι μόνο για διαγνωστικούς, αλλά και για προγνωστικούς λόγους, καθώς υψηλές τιμές τροπονίνης, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου και επανεμφάνισης καρδιακών συμβαμάτων και για λόγους παρακολούθησης και ανίχνευσης πιθανής υποτροπής του εμφράγματος.³⁷

ΧΡΟΝΟΣ-ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΘΟΔΟΥ

Η ταχεία και χωρίς καθυστερήσεις διάγνωση του STEMI, με βέλτιστο χρόνο τα 10min από την πρώτη επαφή του ασθενούς με το ιατρικό προσωπικό είναι μείζονος σημασίας για 2 λόγους, α) η πρώιμη φάση του OEM, είναι αυτή, στην οποία ο ασθενής έχει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κοιλιακής αρρυθμίας και καρδιακής ανακοπής και β) η πρώιμη θεραπεία επαναιμάτωσης σχετίζεται με τη βέλτιστη έκβαση. Εάν ο ασθενής προσέρθει σε κέντρο στο οποίο διενεργείται PCI, τότε ο προτιμώμενος χρόνος για διενέργεια PCI είναι <90min ή <60min εάν ο ασθενής

εμφανιστεί πρώιμα, εντός 2 ωρών. Εάν παρουσιασθεί σε κέντρο, στο οποίο η PCI δεν είναι εφικτή και ο υπολογιζόμενος χρόνος για τη μεταφορά του σε εξειδικευμένο κέντρο είναι >120min , τότε προτιμάται η θρομβολυτική θεραπεία , η οποία πρέπει να γίνει μέσα σε 30 λεπτά από την πρώτη επαφή ασθενούς-ιατρού. Εάν η μεταφορά του ασθενούς είναι εφικτή σε <120min , για διενέργεια PCI ,τότε αυτή προτιμάται. Για όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε θρομβόλυση, ανεξάρτητα εάν αυτή είναι επιτυχής ή μη , πρέπει να εξασφαλίζεται η μεταφορά τους σε κέντρο για διενέργεια PCI εντός 24 ωρών.³⁸

Όλοι οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με STEMI εντός 12 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία επαναιμάτωσης, επεμβατική ή φαρμακευτική, βάσει των χρόνων που προαναφέρθηκαν (IA). Οι ασθενείς που προσέρχονται όψιμα >12 ώρες και όμως έχουν κλινικές ή ηλτροκαρδιογραφικές ενδείξεις συνεχιζόμενης ισχαιμίας, απειλητικές για τη ζωή αρρυθμίες ή αιμοδυναμική αστάθεια , πρέπει επίσης να λάβουν θεραπεία επαναιμάτωσης (IC). Επίσης οι ασθενείς που προσέρχονται όψιμα 12-48 ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων και είναι ασυμπτωματικοί φαίνεται να επωφελούνται από την επεμβατική θεραπεία επαναιμάτωσης (IIB). Αντίθετα , οι σταθεροί ασθενείς με πλήρη απόφραξη της ένοχης αρτηρίας που προσέρχονται μετά τις 48 ώρες δεν παρουσιάζουν κλινικό όφελος από την PCI και έτσι δεν συνιστάται (IIIA).³⁸

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Μέθοδος αναζήτησης:

Η συλλογή των δεδομένων για την παρούσα εργασία στηρίχθηκε στην αναζήτηση μελετών και μεταanalύσεων από τη βιβλιοθήκη του Pub Med με λέξεις κλειδιά όπως <<antiplatelet>>, <<dual>>, <<triple>> και συνδυασμένης αναζήτησης όπως <<antithrombotic treatment in acute coronary syndromes>>, <<ticagrelor versus clopidogrel>>, <<enoxaparin versus UFH>> , καθώς και στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για τα NSTEMI-ACS και τα STEMI.

A.ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΑ NSTEMI-ACS

A1.ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ

Κατηγορίες αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων:

1)**Ασπιρίνη:** Ασκει την αντιαιμοπεταλιακή της δράση αναστέλλοντας μη αναστρέψιμα την κυκλοοξυγενάση (COX). Η αναστολή της COX, έχει σαν

αποτέλεσμα, αδυναμία μετατροπής του αραχιδονικού οξέος σε προσταγλανδίνη H₂ και ως εκ τούτου αδυναμία παραγωγής της θρομβοξάνης, η οποία φυσιολογικά παράγεται στα αιμοπετάλια υπό την επίδραση παραγόντων, όπως έκθεση στο κολλαγόνο, τη θρομβίνη, ADP και η οποία ενισχύει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και προάγει την αγγειοσύσπαση. Η ασπιρίνη απορροφάται ταχέως από τον γαστρεντερικό σωλήνα και η αντιαιμοπεταλιακή της δράση ξεκινά 60 λεπτά μετά τη λήψη του φαρμάκου. Μετατρέπεται σε σαλικυλικό οξύ στο γαστρεντερικό βλεννογόνο, το πλάσμα και τα ερυθροκύτταρα και μεταβολίζεται στο ήπαρ. Η ημιπερίοδος ζωής είναι 20 λεπτά, αλλά επειδή τα αιμοπετάλια αδυνατούν να συνθέσουν νέα COX, τα αποτελέσματα διατηρούνται για όλη τη διάρκεια ζωής των αιμοπεταλίων (7-10 ημέρες).^{39,40}

2)Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης: στην κατηγορία αυτή, ανήκει η διπυριδαμόλη, η οποία ασκεί τη δράση της, μέσω αύξησης των ενδοκυττάρων συγκεντρώσεων cAMP, το οποίο δρα ανασταλτικά στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Στις θεραπευτικές δόσεις 75mg, 3 φορές ημερησίως, έχει ασθενή αντιαιμοπεταλιακή δράση και δεν χρησιμοποιείται στη στεφανιαία νόσο.

3)Αναστολείς των υποδοχέων ADP/P2Y₁₂:

α)θειενοπυριδίνες: συνδέονται μη αναστρέψιμα με τον αιμοπεταλιακό υποδοχέα P2Y₁₂, ο οποίος φυσιολογικά ενεργοποιείται από το συνδεόμενο ADP. Λόγω μη αναστρέψιμης αναστολής, τα αιμοπετάλια που εκτίθενται στις θειενοπυριδίνες, δυσλειτουργούν για όλη τη διάρκεια ζωής τους, περίπου 7-10 ημέρες.

α₁)τικλοπιδίνη: 1^{ης} γενιάς θειενοπυριδίνη, που χρησιμοποιήθηκε στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, όμως καταργήθηκε η χορήγησή της λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως αλλεργικές αντιδράσεις, καταστολή του μυελού.⁴¹

α₂)κλοπιδογρέλη: 2^{ης} γενιάς θειενοπυριδίνη. Είναι προφάρμακο που δέχεται διπλό ηπατικό μεταβολισμό μέσω του κυτοχρώματος P450. Συγκεκριμένα, οξειδώνεται αρχικά από τα CYP1A2, CYP2B6 και CYP2C12 σε ενδιάμεσο μεταβολίτη (2-οξο-κλοπιδογρέλη) και ακολούθως δέχεται νέα οξείδωση από τα CYP3A4/ CYP2C9/ CYP2B6/ CYP2C19 και μετατρέπεται στον ενεργό μεταβολίτη που συνδέεται με τον υποδοχέα P2Y₁₂. Μόνο το 15% του προφαρμάκου μετατρέπεται σε ενεργό μεταβολίτη, ενώ το υπόλοιπο 85% μετατρέπεται σε ανενεργό παράγωγο. Η έναρξη δράσης εμφανίζεται 4-6 ώρες μετά τη δόση φόρτισης (300-600mg PO) και 3-5 ημέρες μετά από ημερήσια χορήγηση από του στόματος 75mg. Μεγάλος λόγος γίνεται τα τελευταία χρόνια για την αντίσταση στην κλοπιδογρέλη, η οποία φαίνεται να σχετίζεται με πολυμορφισμούς του CYP2C19.^{42,43}

α₃)πρασουγρέλη: 3^{ης} γενιάς θειενοπυριδίνη, η οποία δέχεται επίσης διπλό μεταβολισμό, αρχικά από εστεράσες του πλάσματος και στη συνέχεια από το

CYP450 (κυρίως από τα CYP3A4 και CYP2B6) για τη μετατροπή της σε ενεργό μεταβολίτη. Μετά από δόση φόρτισης (60mg από του στόματος), το 80% των αιμοπεταλίων αναστέλλεται σε 30 λεπτά και η μέγιστη δραστηριότητα επιτυγχάνεται σε 4 ώρες. Η αναστολή των αιμοπεταλίων που επιτυγχάνεται με την πρασουγρέλη στα 30 λεπτά είναι ίδια με αυτή που επιτυγχάνεται από την κλοπιδογρέλη στις 4 ώρες.^{44,45}

β)κυκλοπεντυλ-τριαζολοπυριμιδίνη: η τικαγρελόρη, σε αντίθεση με τις θειανοπυριδίνες, αναστέλλει αναστρέψιμα τον υποδοχέα P2Y₁₂ και δεν χρειάζεται μεταβολισμό για τη μετατροπή της σε ενεργό φάρμακο. Μετά από χορήγηση, από του στόματος 90mg , παρατηρείται κατά 85-95% αναστολή συσσώρευσης των αιμοπεταλίων σε 2-4 ώρες. Περίπου 12 ώρες από την τελευταία δόση της τικαγρελόρης, η αναστολή της συσσώρευσης ελαττώνεται στο 70-75%, ενώ μετά από 24ώρες στο 50%. Μετά από 3 ημέρες από την τελευταία δόση, η αναστολή συσσώρευσης των αιμοπεταλίων είναι περίπου στο 20%, τιμή που ανευρίσκεται 5 ημέρες μετά την τελευταία δόση κλοπιδογρέλης. Η ημιπερίοδος ζωής της είναι περίπου 12 ώρες και έτσι σε συνδυασμό με την αναστρέψιμη αναστολή του P2Y₁₂ υποδοχέα, κρίνεται απαραίτητη η χορήγηση 2 φορές την ημέρα.⁴⁶

γ)ανάλογο του ATP: η κανγρελόρη, είναι ενδοφλεβίως χορηγούμενο ανάλογο του ATP, που αναστέλλει άμεσα και αναστρέψιμα τον υποδοχέα P2Y₁₂. Η αποκατάσταση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων, επιτυγχάνεται 60 λεπτά μετά τη διακοπή έγχυσης του φαρμάκου.⁴⁷

4)αναστολείς του υποδοχέα GpIIb/IIIa: αναστέλλουν τη διασταυρούμενη σύνδεση των αιμοπεταλίων μέσω του ινωδογόνου. Αντιδρούν τόσο με τις ενεργές όσο και με τις ανενεργές μορφές του υποδοχέα GpIIb/IIIa και έτσι συνδέονται τόσο με ενεργοποιημένα όσο και μη ενεργοποιημένα αιμοπετάλια. Τα διαθέσιμα φάρμακα της κατηγορίας αυτής είναι: α) αμπσιξιμάμπη, μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα GpIIb/IIIa, β) επτιφιμπατίδη, κυκλικό πεπτίδιο με την αλληλουχία λυσίνη-γλυκίνη-ασπαρτικό, γ) τιροφιμπάνη, μη πεπτιδικό μόριο, με την αλληλουχία αργινίνη-γλυκίνη-ασπαρτικό που είναι ανάλογη του ινωδογόνου που αναγνωρίζεται από τον υποδοχέα GpIIb/IIIa.⁴⁸

Η ασπιρίνη, αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, μειώνοντας τον κίνδυνο θανάτου και επανεμφράγματος από 50% έως και 70%. Αποτελούσε το μοναδικό αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο από το 1950 έως το 1980. Στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα συστήνεται δόση φόρτισης 150-300mg p.os και στη συνέχεια δόση συντήρησης 75-100mg p.os την ημέρα. Επί αδυναμίας κατάποσης, η ενδοφλέβια χορήγηση της ασπιρίνης σε δόση 80-150mg , αποτελεί μία εναλλακτική οδό, που όμως δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς και δεν είναι παντού διαθέσιμη.^{39,49}

Η συγχορήγηση κλοπιδογρέλης στα ΟΣΣ, καθιερώθηκε με την μελέτη CURE (Clopidogrel In Unstable angina to prevent Recurrent Events), στην οποία συμπεριλήφθησαν 12.562 ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν ασπιρίνη και παρουσίαζαν NSTEMI-ACS, αυξημένους βιοδείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης ή κατάσπαση διαστήματος ST ή ηλικία >60ετη με προηγούμενο ιστορικό ΣΝ και τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες. Στην 1^η ομάδα συγχορηγήθηκε κλοπιδογρέλη σε δόση φόρτισης 300mg και δόση συντήρησης 75mg και στην 2^η ομάδα, χορηγήθηκε placebo με διάρκεια παρακολούθησης 9-12 μήνες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, θάνατος, έμφραγμα, ΑΕΕ, ελαττώθηκε σημαντικά στην ομάδα που έλαβε κλοπιδογρέλη 9.3% έναντι 11.4% στην ομάδα που έλαβε placebo (RR 0.8;95%CI 0.72-0.9;p<0.001) ενώ η επίπτωση μείζονων αιμορραγιών ήταν 3.7% (ομάδα κλοπιδογρέλης) έναντι 2.7%(placebo) (RR 1.38;95CI 1.13-1.67;p=0.001), χωρίς όμως σημαντική αύξηση στις απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες.^{50,51}

Σε μια υποανάλυση της μελέτης CURE, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν κλοπιδογρέλη ή placebo και επιπρόσθετα χωρίστηκαν σε 3 υποομάδες βάσει της καθημερινής δοσολογίας της ασπιρίνης: 5320 ασθενείς έλαβαν χαμηλή δόση ασπιρίνης(<100mg), 3109 ασθενείς έλαβαν ενδιάμεση δόση(101-199 mg) και 4110 ασθενείς έλαβαν υψηλή δόση(>200mg). Όσον αφορά το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (θάνατος, έμφραγμα, ΑΕΕ), στην ομάδα της κλοπιδογρέλης δεν υπήρχε σημαντική ετερογένεια των αποτελεσμάτων βάσει δοσολογίας της ασπιρίνης(8.6% στην χαμηλή δόση, 9.5% στην ενδιάμεση και 9.8% στην υψηλή δόση), κάτι το οποίο φάνηκε και στην ομάδα placebo (10.5% στην χαμηλή δόση, 9.8% στην ενδιάμεση και 13.6% στην υψηλή). Σε όλες τις ομάδες όμως, φάνηκε σημαντική επίπτωση μείζονων αιμορραγιών με την αυξανόμενη δόση της ασπιρίνης. Συγκεκριμένα στην ομάδα κλοπιδογρέλης η επίπτωση μείζονας αιμορραγίας για την χαμηλή, ενδιάμεση και υψηλή δόση ήταν: 1.9%, 2.8%, 3.7% αντίστοιχα($p=0.0001$) και στην ομάδα placebo (3%, 3.4% και 4.9, $p=0.0009$). Από την συγκεκριμένη μελέτη λοιπόν, προκύπτουν 3 παρατηρήσεις: Πρώτον, η επιπρόσθετη χορήγηση κλοπιδογρέλης στην θεραπεία με ασπιρίνη έχει αδιαμφισβήτητο κλινικό όφελος, δεύτερον, οι υψηλότερες δόσεις ασπιρίνης δεν συνεπάγονται μείωση στο ποσοστό ισχαιμικών επεισοδίων και τρίτον ότι οι υψηλότερες δόσεις ασπιρίνης σχετίζονται με σημαντική αύξηση των αιμορραγιών. Η ιδανική δόση της ασπιρίνης, για την πρόληψη των ισχαιμικών επεισοδίων, αποτελεί θέμα πολλών συζητήσεων και αντικείμενο πολλών μελετών και μεταanalύσεων, ωστόσο μέχρι στιγμής υπάρχει ομοφωνία για την χορήγηση της χαμηλής δόσης 75-100mg.⁵²⁻⁵⁴

Στην μελέτη CURRENT-OASIS, έγινε σύγκριση της υψηλότερης δόσης φόρτισης της κλοπιδογρέλης (δόση φόρτισης 600mg ακολουθούμενη από δόση συντήρησης 150mg για 1 εβδομάδα και έπειτα 75mg), με τις συνήθεις δόσεις αυτής (300mg δόση φόρτισης και 75mg δόση συντήρησης), σε ασθενείς με STEMI και NSTEMI-ACS. Όλοι οι ασθενείς εντός 72 ωρών από την τυχαιοποίηση υποβλήθηκαν σε

στεφανιογραφία. Η υψηλότερη δόση της κλοπιδογρέλης, δεν ήταν πιο αποτελεσματική από τη συμβατική όσον αφορά το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (θάνατος, έμφραγμα, ΑΕΕ) στις 30 ημέρες (4.2% έναντι 4.9%, HR=0.94;95%CI 0.83-1.06 P=0.3) ενώ συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση μείζονων αιμορραγιών (2.5% έναντι 2%, HR=1.24;95%CI 1.05-1.46,p=0.01). Παρόλα αυτά, στην υποανάλυση που έγινε σε 17.263 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI, φάνηκε μείωση στην επίπτωση θανάτου/εμφράγματος/ΑΕΕ στην ομάδα κλοπιδογρέλης που έλαβε υψηλή δόση έναντι της συμβατικής (3.9% έναντι 4.5%, HR=0.86;95%CI 0.74-0.99;p=0.039) και η διαφορά αυτή, αποδόθηκε κυρίως στην μειωμένη επίπτωση εμφράγματος (2% έναντι 2.6%) και θρόμβωσης του stent (1.6% έναντι 2.3%, HR=0.69;95%CI 0.56-0.87;p<0.001). Τα επεισόδια αιμορραγίας ήταν πιο συχνά στην ομάδα της υψηλής δόσης (1% έναντι 0.7%, HR=1.36;95%CI 0.97-1.9;p=0.074). Επομένως, υψηλή δόση κλοπιδογρέλης, θα μπορούσε με προσοχή να χορηγηθεί σε ασθενείς υψηλού θρομβωτικού και χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου.⁵⁵

Στην μελέτη TRITON-TIMI, συμπεριλήφθησαν 10.074 ασθενείς με NSTEMI-ACS και 3.534 ασθενείς με STEMI, που επρόκειτο να υποβληθούν σε PCI και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν πρασουγρέλη (δόση φόρτισης 60mg, δόση συντήρησης 10mg ημερησίως) ή κλοπιδογρέλη (δόση φόρτισης 300mg, δόση συντήρησης 75mg ημερησίως). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, θάνατος, έμφραγμα, ΑΕΕ, παρατηρήθηκε στο 11.2% των ασθενών που έλαβαν κλοπιδογρέλη και 9.3% των ασθενών που έλαβαν πρασουγρέλη (HR=0.82;95%CI 0.73-0.93;p=0.002). Η διαφορά αποδόθηκε κυρίως στην μειωμένη επίπτωση εμφράγματος στην ομάδα της πρασουγρέλης (9.2% έναντι 7.1%, p<0.001) και θρόμβωσης stent τόσο των απλών (1.27% έναντι 2.4%, p<0.0001) όσο και των επικαλυμμένων (0.84% έναντι 2.3%, p=0.0009). Παρόλα αυτά η επίπτωση μείζονας αιμορραγίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα πρασουγρέλης (2.4% έναντι 1.8%, HR=1.32;95%CI 1.03-1.68, p=0.03), όπως και η επίπτωση απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας (1.4% έναντι 0.9%, p=0.01). Όταν στην ανάλυση δεν συμπεριελήφθησαν ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο το όφελος από την πρασουγρέλη ήταν υψηλότερο όσον αφορά την προστασία από καρδιαγγειακά συμβάματα, χωρίς σημαντική αύξηση των αιμορραγιών (HR 1.24;95%CI 0.91-1.69;p=0.17). Οι ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ, είχαν υψηλότερο κίνδυνο μείζονας αιμορραγίας και ως εκ τούτου η πρασουγρέλη αντενδείκνυται, στους ασθενείς αυτούς. Επιπλέον, στους ασθενείς >75 ετών και <60 κιλών, δεν παρατηρήθηκε κλινικό όφελος και όταν αποφασίζεται η χορήγησή της, απαιτείται μειωμένη δόση συντήρησης στα 5mg ημερησίως. Μεγαλύτερο όφελος από την χορήγηση πρασουγρέλης χωρίς αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας παρατηρήθηκε σε διαβητικούς ασθενείς.⁵⁶

Στην μελέτη PLATO, οι ασθενείς με NSTEMI-ACS μετρίου έως υψηλού κινδύνου ή με STEMI και PCI, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν κλοπιδογρέλη (δόση φόρτισης 300mg, δόση συντήρησης 75mg) ή τικαγρελόρη (δόση φόρτισης 180mg, δόση συντήρησης

90mg δις ημερησίως). Επιπρόσθετα, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI, στην ομάδα κλοπιδογρέλης, έλαβαν επιπλέον 300mg (600mg συνολικά). Η επίπτωση θανάτου, εμφράγματος, ΑΕΕ, μειώθηκε από 11.7% στην ομάδα κλοπιδογρέλης σε 9.8% στην ομάδα τικαγρελόρης (HR=0.84;95%CI 0.77-0.92, p<0.001). Μεγαλύτερη διαφορά φάνηκε στους θανάτους από καρδιαγγειακά αίτια (5.1% έναντι 4%) και στο έμφραγμα του μυοκαρδίου (6.9% έναντι 5.8%), χωρίς σημαντικές διαφορές στα ΑΕΕ. Επίσης, παρατηρήθηκε, μείωση στα ποσοστά θρόμβωσης stent από 1.9% στην ομάδα κλοπιδογρέλης σε 1.3% στην ομάδα τικαγρελόρης (p<0.01). Τα μείζονα αιμορραγικά επεισόδια, μη σχετιζόμενα με CABG αυξήθηκαν στην ομάδα τικαγρελόρης (4.5%) έναντι της κλοπιδογρέλης (3.8%)(HR=1.19;95%CI 1.02-1.38, p=0.32), ενώ τα σχετιζόμενα με CABG δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των 2 ομάδων (7.4% έναντι 7.9%, p=0.32). Παρά την αυξημένη επίπτωση μείζονων αιμορραγιών στην ομάδα τικαγρελόρης, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην επίπτωση θανατηφόρων αιμορραγιών συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη (0.3% και για τις 2 ομάδες).⁵⁷

Στην μελέτη ISAR REACT-5, 4018 ασθενείς (41.1% με STEMI, 46.2% με non-STEMI, 12.7% με ασταθή στηθάγχη), που επρόκειτο να υποβληθούν σε PCI, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε τικαγρελόρη (180mg δόση φόρτισης/90mg δις ημερησίως) είτε πρασουγρέλη (60mg δόση φόρτισης/ 10mg ημερησίως). Να σημειωθεί ότι όλοι οι ασθενείς στην ομάδα τικαγρελόρης έλαβαν δόση φόρτισης αμέσως μετά την τυχαιοποίηση, ενώ στην ομάδα της πρασουγρέλης, μόνο οι ασθενείς με STEMI έλαβαν δόση φόρτισης και οι υπόλοιποι υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία και εφόσον η στεφανιαία ανατομία γινόταν γνωστή και οι ασθενείς ήταν κατάλληλοι για αγγειοπλαστική ελάμβαναν δόση φόρτισης με πρασουγρέλη. Η επίπτωση για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (θάνατος, έμφραγμα, ΑΕΕ), ήταν μικρότερη στην ομάδα πρασουγρέλης (6.9%) έναντι της τικαγρελόρης (9.3%)(HR=1.36;95%CI 1.09-1.7, P=0.006). Η μείωση αυτή, φάνηκε στον θάνατο από αγγειακά αίτια (4.5% έναντι 3.7%) και στο έμφραγμα (4.8% έναντι 3%), χωρίς ουσιώδη διαφορά στα ΑΕΕ (1.1% έναντι 1%). Σημαντική μείωση στην επίπτωση θρόμβωσης του stent, φάνηκε επίσης στην ομάδα πρασουγρέλης έναντι τικαγρελόρης (0.6% έναντι 1.1%). Τέλος η επίπτωση μείζονας αιμορραγίας, ήταν μικρότερη στην ομάδα πρασουγρέλης (4.8% έναντι 5.4%, HR=1.12;95%CI 0.83-1.5, p=0.46). Συμπερασματικά, η πρασουγρέλη, φάνηκε ανώτερη της τικαγρελόρης στην μελέτη αυτή, όμως τα συμπεράσματα δεν μπορούν να γενικευτούν, λόγω των περιορισμών αυτής, που αφορούν το σχεδιασμό, τα περιορισμένα δεδομένα για τους φαρμακευτικώς αντιμετωπισθέντες ασθενείς και αυτούς που υποβλήθηκαν σε CABG.⁵⁸ Όπως προέκυψε από την μελέτη αυτή και όπως προτείνεται από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία, η πρασουγρέλη θα μπορούσε να επιλεγεί έναντι της τικαγρελόρης σε ασθενείς με NSTEMI-ACS που οδηγούνται για PCI (IIa B).⁵

Στην μελέτη ACCOAST, συμπεριλήφθηκαν 4033 ασθενείς με non-stemi και υψηλά επίπεδα τροπονίνης, που επιλέχθηκαν να υποβληθούν σε PCI μεταξύ 2-48 ωρών από την τυχαιοποίηση και χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Στην 1^η ομάδα χορηγήθηκε προθεραπεία με πρασουγρέλη 30mg πριν τη στεφανιογραφία και στη 2^η ομάδα χορηγήθηκε placebo, ενώ μετά τη στεφανιογραφία χορηγήθηκαν επιπλέον 30mg στη 1^η ομάδα και 60mg στη 2^η ομάδα. Η επίπτωση για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (θάνατος, έμφραγμα, ΑΕΕ, επείγουσα επαναγγείωση και χορήγηση αναστολέων των υποδοχέων GpIIb/IIIa ως θεραπεία διάσωσης) δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων (HR=1.02;95%CI 0.84-1.25; p=0.81), ενώ η επίπτωση μείζονων αιμορραγιών, τόσο των σχετιζόμενων με CABG όσο και των μη σχετιζόμενων με CABG ήταν αυξημένη στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν προθεραπεία (HR=1.9;95%CI 1.19-3.02, p=0.006).⁵⁹ Αντίστοιχα ήταν και τα αποτελέσματα από 64.857 ασθενείς με NSTEMI-ACS που έλαβαν προθεραπεία με P2Y12 αναστολείς, όπως ανακοινώθηκαν από το αρχείο SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry), στους οποίους, η προθεραπεία δεν βελτίωσε την έκβαση αλλά συσχετίστηκε με αύξηση των αιμορραγιών.⁵ Στην μελέτη ISAR-REACT 5, η οποία προαναφέρθηκε, αποδείχθηκε η καλύτερη έκβαση των ασθενών με non-stemi στην ομάδα της πρασουγρέλης, που έλαβαν δόση φόρτισης του φαρμάκου, όταν η στεφανιαία ανατομία ήταν γνωστή.

Στη μελέτη CHAMPION-PHOENIX, συμπεριλήφθηκαν 11.145 ασθενείς, εκ των οποίων 56.1% είχαν σταθερή στηθάγχη, 25.7% NSTEMI-ACS και 18.2% STEMI και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν κανγρελόρη (30μg/kg bolus δόση και 4μg/kg συνεχή έγχυση) ή κλοπιδογρέλη (300mg δόση φόρτισης/75mg ημερησίως). Μετά την διακοπή έγχυσης της κανγρελόρης, χορηγήθηκαν 600mg κλοπιδογρέλης. Τα ποσοστά θανάτου από κάθε αιτία, εμφράγματος, θρόμβωσης του stent στις 48 ώρες, ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα κανγρελόρης έναντι της κλοπιδογρέλης (4.7% έναντι 5.9%, OR=0.78;95%CI 0.66-0.93, p=0.005). Στις 30 ημέρες, η επίπτωση για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν μικρότερη στην ομάδα κανγρελόρης 6% έναντι 7% στην ομάδα κλοπιδογρέλης (OR=0.85;95%CI 0.73-0.99, P=0.03) και για την θρόμβωση του stent (1.3% έναντι 1.2%, p=0.01). Τα ποσοστά σοβαρής αιμορραγίας κατά Gusto ήταν 0.16% στην ομάδα κανγρελόρης και 0.11% στην ομάδα κλοπιδογρέλης (OR=1.5;95%CI 0.53-4.22, p=0.44). Η κανγρελόρη αποδείχθηκε πιο αποτελεσματική συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη στην προστασία από ισχαιμικά επεισόδια, με μικρή αύξηση των αιμορραγιών και θα μπορούσε εναλλακτικά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI να χρησιμοποιηθεί.⁶⁰

Βάσει των προαναφερθέντων και των κατευθυντήριων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, σχετικά με την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στους ασθενείς με NSTEMI-ACS, προκύπτουν οι εξής συστάσεις:

- Ασπιρίνη συνιστάται σε όλους τους ασθενείς χωρίς αντενδείξεις σε αρχική δόση φόρτισης 150-300mg από του στόματος (ή 75-250mg ενδοφλεβίως) και δόση συντήρησης 75-100mg ημερησίως (IA)
- Ένας αναστολέας υποδοχέων P2Y₁₂ συνιστάται επιπρόσθετα της ασπιρίνης και πρέπει να διατηρείται για 12 μήνες εκτός εάν υπάρχουν αντενδείξεις ή υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος (IA). Οι επιλογές είναι οι εξής:
 - a) Πρασουγρέλη, στους ασθενείς που θα υποβληθούν σε PCI (60mg δόση φόρτισης και 10mg δόση συντήρησης ή 5mg δόση συντήρησης εάν >75ετών ή <60κιλών) (IB)
 - b) Τικαγρελόρη ανεξάρτητα από την αρχική θεραπευτική στρατηγική (επεμβατική ή συντηρητική) (180mg δόση φόρτισης και 90mg δις ημερησίως δόση συντήρησης). (IB)
 - c) Κλοπιδογρέλη (300-600mg αρχική δόση , 75mg ημερήσια), μόνο όταν η πρασουγρέλη ή η τικαγρελόρη δεν είναι διαθέσιμες ή δεν είναι ανεκτές ή αντενδείκνυνται (IC)
- Η πρασουγρέλη θα μπορούσε να προτιμηθεί από την τικαγρελόρη σε ασθενείς με non-stemi που θα υποβληθούν σε PCI (IIB).
- Η κανγρελόρη θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI (IIA).
- Προθεραπεία με αναστολείς υποδοχέων P2Y₁₂ , μπορεί κατ'επίκληση να γίνει σε ασθενείς που δεν θα υποβληθούν άμεσα σε επεμβατική θεραπεία επαναϊμάτωσης και δεν είναι υψηλού αιμορραγικού κινδύνου (IIC).
- Προθεραπεία ρουτίνας με αναστολείς υποδοχέων P2Y₁₂, σε ασθενείς που θα υποβληθούν άμεσα σε επεμβατική θεραπεία επαναϊμάτωσης και των οποίων η στεφανιαία ανατομία δεν είναι γνωστή, δεν συνιστάται (IIIA).⁵

Στην μελέτη ACUITY-Timing, εξετάστηκε η χορήγηση αναστολέα του υποδοχέα GpIIb/IIIa μόνο κατά την διάρκεια PCI, έναντι της χορήγησης πριν την PCI σε 9.207 ασθενείς. Συνολικά το 64% των ασθενών έλαβαν θειενοπυριδίνες πριν τη στεφανιογραφία ή πριν την PCI. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση ισχαιμικών επεισοδίων από την χορήγηση GpIIb/IIIa αναστολέων κατά την διάρκεια ή πριν την PCI (7.9% έναντι 7.1%, RR=1.12;95%CI 0.97-1.29;p=0.13), ενώ παρατηρήθηκε ελάττωση στην επίπτωση μείζονων αιμορραγιών μη σχετιζόμενων με CABG από την χορήγησή τους μόνο κατά την διάρκεια της PCI έναντι της πρώιμης χορήγησης (4.9% έναντι 6.1%, RR=0.8;95%CI 0.67-0.95, p=0.009).⁶¹

Στην μελέτη EARLY-ACS(Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome), συμπεριελήφθησαν 9.492 ασθενείς με NSTEMI-ACS που επρόκειτο να υποβληθούν σε PCI και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν επιτιμιπατίδη νωρίς (2 bolus δόσεις 180μg/kg η καθεμία και ακολούθως συνεχή έγχυση ≥12 ώρες πριν τη στεφανιογραφία) ή placebo σε συνεχή έγχυση και μετά τη στεφανιογραφία, επιτιμιπατίδη. Η επίπτωση στις 96 ώρες για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (θάνατος, έμφραγμα, ισχαιμία που απαιτεί επείγουσα

επαναγγείωση, θρομβωτικές επιπλοκές κατά την PCI) δεν διέφερε σημαντικά στην πρώιμη έναντι όψιμης χορήγησης (9.3% έναντι 10%, OR=0.92;95%CI 0.8-1.06, $p=0.23$). Στις 30 ημέρες το ποσοστό θανάτου ή εμφράγματος ήταν 11.2% στην ομάδα της πρώιμης χορήγησης έναντι 12.3% στην όψιμη χορήγηση (OR=0.89;95%CI 0.79-1.01; $p=0.08$ μη ανωτερότητας). Τα ποσοστά μείζονας αιμορραγίας ήταν υψηλότερα στους ασθενείς που έλαβαν πρώιμα επτιφιμπατίδη σε σύγκριση με την όψιμη χορήγηση κατά την διάρκεια της PCI (2.6% vs 1.8%, OR=1.42;95%CI 1.07-1.89; $p=0.02$). Επομένως, η χορήγηση επτιφιμπατίδης 12 ή και περισσότερες ώρες πριν τη στεφανιογραφία δεν αποδείχθηκε ανώτερη από την κλασική χορήγηση μετά τη στεφανιογραφία και επιπλέον συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο μείζονων αιμορραγιών.⁶²

Στην μελέτη ISAR-REACT 2, 2.022 ασθενείς με NSTEMI-ACS υψηλού κινδύνου, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν αμπσιξιμάμπη (0.25mg/kg bolus και 0.125μg/kg σε συνεχή έγχυση) ή placebo κατά την διάρκεια της PCI. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν προθεραπεία με κλοπιδογρέλη 600mg και ασπιρίνη 500mg, τουλάχιστον 2 ώρες πριν τη στεφανιογραφία. Η επίπτωση για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (θάνατος, έμφραγμα, επείγουσα επαναγγείωση) ήταν μικρότερη στην ομάδα που έλαβε αμπσιξιμάμπη (8.9%) συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε placebo(11.9%)(OR=0.75;95%CI 0.58-0.97, $p=0.03$). Αναλύοντας τις υποομάδες, μεταξύ των ασθενών που δεν είχαν υψηλά επίπεδα τροπονίνης δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην επίπτωση πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου(4.6% και στις 2 ομάδες, $p=0.98$), αντίθετα στους ασθενείς με θετικά ένζυμα ισχαιμίας φάνηκε στατιστικά σημαντική μείωση στην επίπτωση θανάτου/εμφράγματος όταν έλαβαν αμπσιξιμάμπη(13% έναντι 18.3%, $p=0.02$). Δεν υπήρχαν διαφορές στα αιμορραγικά επεισόδια μεταξύ των 2 ομάδων. Συνεπώς, η αμπσιξιμάμπη, χορηγούμενη κατά την διάρκεια της PCI φάνηκε να μειώνει τον κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων, ιδιαίτερα σε εκείνους με αυξημένους βιοδείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης, χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών.⁶³

Στην μελέτη TARGET, μελέτη που προσπάθησε να αναδείξει την μη κατωτερότητα της τιροφιμπάνης έναντι της αμπσιξιμάμπης, τυχαιοποιήθηκαν 5.308 ασθενείς με εκλεκτική αγγειοπλαστική ή επείγουσα λόγω NSTEMI-ACS, σε τιροφιμπάνη (10μg/kg bolus δόση, 0.15μg/kg/min συνεχή έγχυση) ή αμπσιξιμάμπη (0.25mg/kg bolus δόση, 0.125μg/kg/min συνεχή έγχυση). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν πριν την παρέμβαση 300mg κλοπιδογρέλης και 250-500mg ασπιρίνης. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα ή ανάγκη επείγουσας επαναγγείωσης στις 30 ημέρες. Η επίπτωση για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν 7.6% στην ομάδα τιροφιμπάνης και 6% στην ομάδα αμπσιξιμάμπης (HR=1.26;95%CI 1.01-1.57, $p=0.038$) και η μεγαλύτερη διαφορά φάνηκε στην επίπτωση εμφράγματος (6.9% έναντι 5.4%, $p=0.04$). Όσον αφορά τους ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη λόγω ΟΣΣ, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο συνέβη σε 9.3% στην ομάδα τιροφιμπάνης

και 6.3% στην ομάδα αμπσιξιμάμπης (HR=1.49;95%CI 1.15-1.93), όταν στους ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη για άλλους λόγους εκτός ΟΣΣ τα ποσοστά ήταν 4.5% και 5.6% αντίστοιχα (HR=0.82;95%CI 0.54-1.24, p=0.016). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επίπτωση μείζονων αιμορραγιών μεταξύ των 2 ομάδων. Παρά λοιπόν τον αρχικό σχεδιασμό της μελέτης, η τιροφιμπάνη φάνηκε να παρέχει μικρότερη προστασία από ισχαιμικά συμβλήματα συγκρινόμενη με την αμπσιξιμάμπη.⁶⁴

Στην μελέτη TENACITY, συγκρίθηκε η υψηλότερη bolus δόση της τιροφιμπάνης με τη συνήθη δόση αμπσιξιμάμπης (μελέτη μη κατωτερότητας). Οι ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε PCI τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν τιροφιμπάνη (25μg/kg bolus δόση, 0.15μg/kg/min συνεχή έγχυση) ή αμπσιξιμάμπη (0.25mg/kg bolus, 0.125μg/kg/min συνεχή έγχυση). Στις 30 ημέρες, η επίπτωση θανάτου, εμφράγματος ή επείγουσας επαναγγείωσης παρατηρήθηκε στο 8.8% των ασθενών που έλαβαν αμπσιξιμάμπη και 6.9% που έλαβαν τιροφιμπάνη (OR=0.77;95%CI 0.37-1.64), χωρίς διαφορά στα αιμορραγικά επεισόδια μεταξύ των 2 ομάδων (1.5% και 1.6%). Παρότι κατά τον σχεδιασμό είχαν προγραμματιστεί να ενταχθούν στη μελέτη 8.000 ασθενείς, αργότερα μόνο 383 εντάχθηκαν και η μελέτη διεκόπη πρόωρα για οικονομικούς λόγους. Η τιροφιμπάνη σε υψηλότερη δόση αναδείχθηκε μη κατώτερη από την αμπσιξιμάμπη, όμως δεν μπορούν να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα, λόγω διακοπής της μελέτης.⁶⁵

Συζήτηση: εκ των προαναφερθέντων μελετών, προκύπτουν τα εξής:α) η χορήγηση αναστολέων των υποδοχέων GpIIb/IIIa πριν τη στεφανιογραφία δεν παρέχει κανένα κλινικό όφελος συγκριτικά με την επιλεκτική χορήγηση κατά την διάρκεια της PCI, με το επιπλέον κόστος των περισσότερων αιμορραγιών (μελέτη ACUITY και EARLY-ACS), β) η χορήγηση αναστολέων GpIIb/IIIa, σε συνδυασμό με τα υπόλοιπα αντιαιμοπεταλιακά (ασπιρίνη, θειενοπυριδίνες), κατά την διάρκεια της PCI σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, είναι ασφαλής και αποτελεσματική (ISAR-REACT 2) και γ) συγκρίνοντας τους διαθέσιμους παράγοντες μεταξύ τους δεν μπορούν να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα για την υπεροχή του ενός έναντι του άλλου, όπως αναδείχθηκε η υπεροχή στην μελέτη TARGET της αμπσιξιμάμπης έναντι τιροφιμπάνης, η οποία όμως εξαλείφθηκε με την υψηλότερη δόση τιροφιμπάνης στη μελέτη TENACITY και επιπλέον δεν υπάρχουν μελέτες σύγκρισης με την επτιφιπατίδη.

Οι συστάσεις της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για την χορήγηση αναστολέων GpIIb/IIIa σε ασθενείς με NSTEMI-ACS είναι οι εξής:

- GpIIb/IIIa μπορούν κατ'επίκληση να χορηγηθούν ως θεραπεία διάσωσης, όταν υπάρχουν θρομβωτικές επιπλοκές ή φαινόμενο μη επαναφοράς ροής (IIC).

- Θεραπεία με αναστολείς GpIIb/IIIa , σε ασθενείς στους οποίους η στεφανιαία ανατομία δεν είναι γνωστή δεν συνιστάται. (IIIa)⁵

Οι συνιστώμενες δοσολογίες των φαρμάκων είναι:

- Αμπσιξιμάμπη: 0.25mg/kg bolus ενδοφλεβίως ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση σε δόση 0.125μg/kg/min για 12 ώρες.
- Τιροφιμπάνη: 25μg/kg bolus ενδοφλεβίως, ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση σε δόση 0.15μg/kg/min για ≥18 ώρες.
- Επτιφιπατίδη: διπλή bolus δόση 180μg/kg, ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση 2μg/kg/min για ≥18 ώρες.⁵

A2.ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΔΙΠΛΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Στη μελέτη CHARISMA, συμπεριελήφθησαν 15.603 ασθενείς με ΣΝ ή πολλούς παράγοντες κινδύνου για ΣΝ ή περιφερική αρτηριακή νόσο και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν για 28 μήνες διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη ή μονοθεραπεία με ασπιρίνη. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, έμφραγμα, ΑΕΕ και η επίπτωση στην ομάδα διπλής αγωγής ήταν μειωμένη συγκριτικά με την μονή αγωγή (6.8% έναντι 7.3%, RR=0.93;95%CI 0.83-1.05, p=0.22) , ενώ η επίπτωση μείζονων αιμορραγιών ήταν 1.7% στην ομάδα διπλής αγωγής και 1.3% στην μονοθεραπεία (RR=1.25;95%CI 0.97-1.61, P=0.09). Αναλύοντας τις υποομάδες των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη και ταξινομώντας τους σε συμπτωματικούς, όταν είχαν διαγνωσμένη ΣΝ και ασυμπτωματικούς, που εισήχθησαν στη μελέτη λόγω πολλαπλών παραγόντων κινδύνου για ΣΝ, τα αποτελέσματα παρουσίασαν σημαντική ετερογένεια μεταξύ των 2 ομάδων. Στους 12.153 συμπτωματικούς ασθενείς, η επίπτωση για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν μειωμένη στην ομάδα διπλής αγωγής (6.9% έναντι 7.9%, RR=0.88;95%CI 0.77-0.998;p=0.046), ενώ στους 3.284 ασυμπτωματικούς ήταν αυξημένη (5.4% έναντι 3.8%, p=0.04). Τα ποσοστά σοβαρής αιμορραγίας κατά Gusto ήταν αυξημένα στην ομάδα διπλής έναντι μονής αγωγής τόσο στους συμπτωματικούς (1.6% έναντι 1.4%, p=0.39) όσο και στους ασυμπτωματικούς ασθενείς (2% έναντι 1.2%, p=0.07). Επομένως, η προσθήκη κλοπιδογρέλης φαίνεται να παρέχει κάποιο κλινικό όφελος σε ασθενείς με αθηροθρομβωτική στεφανιαία νόσο ενώ αντίθετα, είναι βλαπτική στους ασυμπτωματικούς ασθενείς.⁶⁶

Στη μελέτη TRILOGY, εκτιμήθηκε η ανωτερότητα της μακροχρόνιας θεραπείας με πρασουγρέλη έναντι της κλοπιδογρέλης, σε ασθενείς με NSTEMI-ACS που αντιμετωπίστηκαν φαρμακευτικά. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν επιπρόσθετα της ασπιρίνης, πρασουγρέλη 10mg ή 5mg εάν >75ετών ή κλοπιδογρέλη (75mg) . Στους 17 μήνες παρακολούθησης, η επίπτωση για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (θάνατος, έμφραγμα, ΑΕΕ) ήταν 13.9% στην ομάδα πρασουγρέλης έναντι 16% στην ομάδα κλοπιδογρέλης (HR=0.91;95%CI 0.79-1.05,p=0.21 μη ανωτερότητα) και στους 30 μήνες 10% έναντι 11% (p=0.21 μη

ανωτερότητα) . Η επίπτωση σοβαρών κατά Gusto αιμορραγιών ήταν ίδια και στις 2 ομάδες (0.4% $p=0.87$) και κατά TIMI (1.1% έναντι 0.8%, $p=0.27$). Δεν αναδείχθηκε η ανωτερότητα της πρασουργέλης έναντι της κλοπιδογρέλης σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν φαρμακευτικά ενώ παράλληλα διαπιστώθηκε μεγαλύτερη επίπτωση μέτριων αιμορραγιών στην ομάδα πρασουργέλης (1.9% έναντι 1.3%, $p=0.02$)⁶⁷

Στην μελέτη PEGASUS, εκτιμήθηκε, η μακροχρόνια >12 μήνες διπλή ανταιοπεταλιακή αγωγή με τικαγρελόρη και ασπιρίνη σε 21.162 ασθενείς που είχαν υποστεί έμφραγμα 1 έως 3 χρόνια πριν. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν επιπρόσθετα της ασπιρίνης, τικαγρελόρη 90mg δις ημερησίως ή τικαγρελόρη 60mg δις ημερησίως ή placebo. Ο ενδιάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 33 μήνες και το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν θάνατος, έμφραγμα, ΑΕΕ.. Παρατηρήθηκε μείωση στην επίπτωση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου και στις 2 ομάδες που έλαβαν τικαγρελόρη συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε placebo (7.85% στην δόση 90mg έναντι 9.04% στην ομάδα placebo, $HR=0.85$; 95%CI 0.75-0.96; $p=0.008$) (7.77% στην δόση 60mg έναντι 9.04% στην ομάδα placebo, $HR=0.84$; 95%CI 0.74-0.95; $p=0.004$). Τα ποσοστά κατά TIMI μείζονας αιμορραγίας ήταν αυξημένα στις 2 ομάδες που έλαβαν τικαγρελόρη (2.6% στα 90mg και 2.3% στα 60mg) συγκριτικά με την ομάδα placebo (1.06%, $p<0.001$), ωστόσο τα ποσοστά ενδοεγκεφαλικής και θανατηφόρου αιμορραγίας δεν διέφεραν σημαντικά (0.63% στα 90mg έναντι 0.6% στην ομάδα placebo, $p=0.43$) (0.71% στα 60mg έναντι 0.6% στην ομάδα placebo, $p=0.47$). Συμπερασματικά και οι δυο δόσεις τικαγρελόρης φάνηκαν αποτελεσματικές στη μείωση των ισχαιμικών επεισοδίων συγκριτικά με την ομάδα placebo, με μια σχετική αύξηση στις μείζονες αιμορραγίες, εκ των οποίων όμως οι θανατηφόρες σε βάθος 3 ετών ήταν <1%. Επιπλέον, η δόση των 60mg συνδέεται με λιγότερες αριθμητικά αιμορραγίες και λιγότερα επεισόδια δύσπνοιας για τα οποία απαιτείται διακοπή του φαρμάκου, συγκριτικά με τη δόση των 90mg και ίσως θα μπορούσε να θεωρηθεί πιο ασφαλής επιλογή για μακροχρόνια θεραπεία >12 μήνες παρ' ότι δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο.⁶⁸

Στη μελέτη DAPT, εξετάστηκε η μακροχρόνια >12 μήνες διπλή ανταιοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και θειενοπυριδίνη (κλοπιδογρέλη ή πρασουργέλη), σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI και τοποθέτηση επικαλυμμένων stent και οι οποίοι ολοκλήρωσαν τη διπλή αγωγή για 12 μήνες χωρίς επιπλοκές. Συμπεριελήφθησαν 9.961 ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε διπλή ανταιοπεταλιακή αγωγή ή σε μονοθεραπεία με ασπιρίνη για ακόμη 18 μήνες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν θάνατος, έμφραγμα, ΑΕΕ και θρόμβωση του stent. Στην ομάδα που έλαβε διπλή ανταιοπεταλιακή αγωγή παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην επίπτωση θρόμβωσης του stent συγκριτικά με την ομάδα της μονής αγωγής (0.4% έναντι 1.4%, $HR=0.29$; 95%CI 0.17-0.48, $p<0.001$) όπως και στην επίπτωση εμφράγματος

(2.1% έναντι 4.1%,HR=0.47,p<0.001), με αύξηση όμως στην επίπτωση μείζονων αιμορραγιών (2.5% έναντι 1.6%,p=0.001).⁶⁹

Σε μία μετανάλυση 6 τυχαιοποιημένων μελετών (CHARISMA, PRODIGY, DAPT, PEGASUS, DES-LATE, ARCTIC-Interruption), εκτιμήθηκαν 33.435 ασθενείς μετά από μία περίοδο παρακολούθησης 31 μηνών και ενώ ελάμβαναν είτε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είτε μονοθεραπεία με ασπιρίνη. Η παρατεταμένη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, μείωσε τον κίνδυνο μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων συγκριτικά με την μονοθεραπεία με ασπιρίνη (6.4% έναντι 7.5%, RR=0.78;95%CI 0.67-0.9,p=0.001), τους θανάτους από καρδιαγγειακά αίτια (2.3% έναντι 2.6% RR=0.85;95%CI 0.74-0.98;p=0.03), τα εμφράγματα (RR=0.7;95%CI 0.55-0.88;p=0.02) και τις θρομβώσεις stent(RR=0.5;95%CI 0.28-0.89;p=0.02) , ενώ αύξησε τις μείζονες αιμορραγίες (1.85% έναντι 1.09%,RR=1.73;95%CI 1.19-2.5;p=0.004) χωρίς σημαντική όμως διαφορά στις θανατηφόρες αιμορραγίες(0.14% έναντι 0.17%, RR=0.9;95%CI 0.53-1.58;p=0.75).⁷⁰

Από την άλλη πλευρά , στην μελέτη TWILIGHT, εκτιμήθηκε η ανωτερότητα της βραχείας διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για 3 μήνες συγκριτικά με την κλασική διάρκεια 12 μηνών σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI και τοποθέτηση επικαλυμμένου stent και οι οποίοι είχαν ταυτόχρονα υψηλό θρομβωτικό και αιμορραγικό κίνδυνο. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και τικαγρελόρη για 3 μήνες, οπότε και επανεκτιμήθηκαν και εφόσον δεν είχαν αιμορραγικές ή ισχαιμικές επιπλοκές, τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες. Στην 1^η ομάδα έλαβαν μονοθεραπεία με τικαγρελόρη 90mg δις ημερησίως και στη 2^η ομάδα συνέχισαν τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη-τικαγρελόρη) για 12 μήνες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η αιμορραγία κατά BARC τύπου 2,3 ή 5 στους 12 μήνες και το δευτερεύον καταληκτικό σημείο, η επίπτωση εμφράγματος, ΑΕΕ και θανάτου από κάθε αιτία. Στη μελέτη εντάχθηκαν 9006 ασθενείς , εκ των οποίων 7119 συνέχισαν μετά τους 3 μήνες. Η επίπτωση στους 12 μήνες για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν χαμηλότερη στη μονοθεραπεία με τικαγρελόρη συγκριτικά με την διπλή αγωγή(4% έναντι 7.1%,HR=0.56;95%CI 0.45-0.68,p<0.001),χωρίς διαφορά στην επίπτωση ισχαιμικών επεισοδίων (3.9% και στις 2 ομάδες,HR=0.99;95%CI 0.78-1.25;p<0.001). Η μονοθεραπεία με τικαγρελόρη στους ασθενείς υψηλού ισχαιμικού και αιμορραγικού κινδύνου αποδείχτηκε ασφαλέστερη από την διπλή αγωγή με ασπιρίνη και τικαγρελόρη και το ίδιο αποτελεσματική.⁷¹

Η μελέτη GLOBAL- LEADERS, μελέτη ανωτερότητας, προσπάθησε να αναδείξει το κλινικό όφελος της μονοθεραπείας με τικαγρελόρη για 24 μήνες μετά από τον 1^ο μήνα συγχορήγησης με ασπιρίνη, έναντι της κλασικής διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για 12 μήνες, σε 15.968 ασθενείς με NSTEMI ή σταθερή ΣΝ που υποβλήθηκαν σε PCI. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Στην 1^η ομάδα

χορηγήθηκε ασπιρίνη και τικαγρελόρη για 1 μήνα και κατόπιν μονοθεραπεία με τικαγρελόρη για 24 μήνες και στη 2^η ομάδα, ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη (σε σταθερή ΣΝ) ή τικαγρελόρη (σε ΟΣΣ) για 12 μήνες και έπειτα μονοθεραπεία με ασπιρίνη για ακόμη 12 μήνες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν θάνατος από κάθε αιτία και έμφραγμα στα 2 χρόνια και το δευτερεύον καταληκτικό σημείο, αιμορραγίες κατά BARC τύπου 3 ή 5. Η επίπτωση για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν 3.8% στην 1^η ομάδα και 4.37% στην 2^η ($HR=0.87;95\%CI\ 0.75-1.01;p=0.073$) και για το δευτερεύον καταληκτικό σημείο (2.04% έναντι 2.12%, $95\%CI\ 0.78-1.2, p=0.77$). Η μονοθεραπεία με τικαγρελόρη μετά τον 1^ο μήνα δεν αναδείχθηκε ανώτερη από την κλασική διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 12 μήνες ούτε στην προστασία από τα ισχαιμικά επεισόδια, ούτε στην ασφάλεια από αιμορραγίες.⁷²

Σε μια άλλη μετανάλυση 6 τυχαιοποιημένων μελετών, εκτιμήθηκε η βραχείας διάρκειας διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή 3 μηνών και 6 μηνών, έναντι της κλασικής διάρκειας 12 μηνών. Στη μελέτη συμμετείχαν 11.473 ασθενείς, εκ των οποίων 58.5% είχαν σταθερή ΣΝ και 41.5% NSTEMI-ACS. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε PCI και τοποθέτηση stent και ελάμβαναν ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη. Στους ασθενείς με NSTEMI-ACS, η 6 μηνών διάρκειας διπλή αγωγή συγκριτικά με την 12 μηνών, δεν συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερη επίπτωση ισχαιμικών επεισοδίων ($HR=1.48;95\%CI\ 0.98-2.22;p=0.059$) ενώ στους ασθενείς με σταθερή ΣΝ η επίπτωση ήταν παρόμοια ($HR=0.93;95\%CI\ 0.65-1.35;p=0.7$). Αντίθετα, η 3 μηνών θεραπεία συγκριτικά με την 12 μηνών συσχετίστηκε με μεγαλύτερη επίπτωση ισχαιμικών επεισοδίων στους ασθενείς με NSTEMI-ACS, χωρίς σημαντική διαφορά στους ασθενείς με σταθερή ΣΝ. Η βραχείας διάρκειας διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (3 μηνών και 6 μηνών) συγκριτικά με την 12 μηνών, συσχετίστηκε με μικρότερη επίπτωση αιμορραγιών σε όλες τις ομάδες ασθενών.⁷³

Ο καθορισμός της διάρκειας της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής αποτελεί καθημερινό κλινικό πρόβλημα. Πάντοτε πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν και να υπολογίζεται τόσο ο ισχαιμικός όσο και ο αιμορραγικός κίνδυνος του κάθε ασθενούς. Για το σκοπό αυτό, έχουν δημιουργηθεί πολλά μοντέλα εκτίμησης κινδύνου εκ των οποίων το PRECISE-DAPT score για την εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI και τοποθέτηση stent, έχει επικρατήσει και συστήνεται από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (PRECISE DAPT score > 25 υποδηλώνει υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο και <25 χαμηλό) και τα SYNTAX και GRACE score για εκτίμηση θρομβωτικού κινδύνου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική και επείγουσα PCI αντίστοιχα. Επιπλέον στον πίνακα που ακολουθεί, περιλαμβάνονται τα χαρακτηριστικά που καθιστούν τον ασθενή υψηλού θρομβωτικού κινδύνου και ο οποίος θα έχει κλινικό όφελος από την παρατεταμένη διάρκεια διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής εφόσον βέβαια το επιτρέπει και ο αιμορραγικός του κίνδυνος.

Πίνακας 4.Κριτήρια εκτίμησης θρομβωτικού κινδύνου για παρατεταμένη διάρκεια διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (Προσαρμογή από: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. European Heart Journal (2020) 00, 1-79)	
Υψηλού θρομβωτικού κινδύνου	Ενδιάμεσου θρομβωτικού κινδύνου
Σύνθετη Στεφανιαία Νόσος και 1 τουλάχιστον από τα ακόλουθα	Μη Σύνθετη Στεφανιαία Νόσος και 1 τουλάχιστον από τα ακόλουθα
1)Σακχαρώδης διαβήτης 2)Ιστορικό επανεμφράγματος 3)Πολυαγγειακή στεφανιαία νόσος 4)Πολυαγγειακή νόσος (στεφανιαία νόσος και περιφερική αρτηριακή νόσος) 5)Πρώιμη <45 ετών στεφανιαία νόσος 6)Συστηματικά φλεγμονώδη νοσήματα (πχ ΣΕΛ, ΡΑ) 7)Νεφρική ανεπάρκεια (eGFR 15-59ml/min/1.73m ²) 8)Τοποθέτηση 3 stent 9)Αντιμετώπιση 3 περιοχών 10)Μήκος stent>60mm 11)Ιστορικό θρόμβωσης stent υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή 12)Σύνθετη επαναγγείωση(stent στο στέλεχος, >2 stent σε διχασμό, διάνοιξη πλήρως αποφραγμένης αρτηρίας)	1)Σακχαρώδης διαβήτης 2)Ιστορικό επανεμφράγματος 3)Πολυαγγειακή νόσος(στεφανιαία και περιφερική αρτηριακή νόσος) 4) Νεφρική ανεπάρκεια (eGFR 15-59ml/min/1.73m ²)

Συστάσεις τις Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας:

- Στους ασθενείς με NSTEMI-ACS και τοποθέτηση stent, διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και αναστολέα υποδοχέων P2Y₁₂, συνιστάται για 12 μήνες, εκτός εάν υπάρχουν αντενδείξεις όπως υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος (IA).
- Στους ασθενείς με υψηλό ισχαιμικό κίνδυνο (πίνακας 4) και χωρίς υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο, πρέπει να ληφθεί υπόψη η προσθήκη 2^{ου} αντιθρομβωτικού μαζί με ασπιρίνη για μακροχρόνια-παρατεταμένη δευτερογενή πρόληψη (IIa A).
- Στους ασθενείς με ενδιάμεσο ισχαιμικό κίνδυνο (πίνακας 4) και χωρίς υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο, μπορεί κατ'επίκληση να χορηγηθεί 2^ο αντιθρομβωτικό μαζί με ασπιρίνη για μακροχρόνια δευτερογενή πρόληψη (IIb A).
- Στους ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου (PRECISE DAPT ≥25) μετά από εμφύτευση stent θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή του αναστολέα P2Y₁₂ μετά από 3 μήνες (IIa B).
- Μετά από εμφύτευση stent σε ασθενείς με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, η διακοπή της ασπιρίνης στους 3-6 μήνες θα πρέπει να ληφθεί υπόψη βάσει ισορροπίας ισχαιμικού-αιμορραγικού κινδύνου (IIa A).

- Στους ασθενείς με NSTEMI-ACS και υψηλό ισχαιμικό κίνδυνο (πίνακας 4) ,που ανέχθηκαν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 12 μήνες χωρίς επιπλοκές, η τικαγρελόρη 60mg δις ημερησίως μαζί με ασπιρίνη, μπορεί να προτιμηθεί έναντι κλοπιδογρέλης ή πρασουγρέλης για παρατεταμένη θεραπεία >12 μήνες (IIb B).^{5,74}

Διάρκεια αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με NSTEMI-ACS που αντιμετωπίστηκαν φαρμακευτικά. Συστάσεις:

- Στους ασθενείς με NSTEMI-ACS που αντιμετωπίστηκαν φαρμακευτικά και έλαβαν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας με αναστολέα P2Y₁₂ (κλοπιδογρέλη ή τικαγρελόρη) για 12 μήνες (IA).
- Η τικαγρελόρη προτιμάται έναντι της κλοπιδογρέλης, εφόσον ο αιμορραγικός κίνδυνος δεν υπερνικά το ισχαιμικό όφελος που παρέχει (IB).
- Η πρασουγρέλη δεν συνιστάται σε ασθενείς με NSTEMI-ACS που αντιμετωπίστηκαν φαρμακευτικά (IIIB).
- Στους ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο (PRECISE DAPT≥25), διπλή αγωγή για τουλάχιστον 1 μήνα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν (IIa C).
- Στους ασθενείς υψηλού ισχαιμικού κινδύνου που αντιμετωπίστηκαν φαρμακευτικά και ανέχθηκαν διπλή αγωγή για 12 μήνες χωρίς επιπλοκές, η συνέχιση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με τικαγρελόρη 60mg δις ημερησίως και ασπιρίνη για 12-36 μήνες μπορεί κατ'επίκληση να χρησιμοποιηθεί (IIb B).
- Στους ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα που δεν υποβλήθηκαν σε τοποθέτηση stent, ανέχθηκαν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 12 μήνες χωρίς αιμορραγικές επιπλοκές και οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για θεραπεία με τικαγρελόρη, θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν η διπλή αγωγή με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη για >12 μήνες (IIb C).⁷⁴

A3. ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Η αντιπηκτική αγωγή παράλληλα με την αντιαιμοπεταλιακή, είναι απαραίτητη στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, καθώς όπως περιγράφεται, στον μηχανισμό θρόμβωσης, συμμετέχουν τόσο τα αιμοπετάλια όσο και ο καταρράκτη πήξης με την ενδογενή και εξωγενή οδό. Αρκετά αντιπηκτικά έχουν μελετηθεί ή βρίσκονται υπό έρευνα σε ασθενείς με NSTEMI-ACS και ταξινομούνται στις εξής κατηγορίες:

- A. Έμμεσοι αναστολείς της πήξης (χρησιμοποιούν την αντιθρομβίνη για τη δράση τους)
 1. Έμμεσοι αναστολείς της θρομβίνης (μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους)
 2. Έμμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα (φονταπαρινούξη, ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους).
- B. Άμεσοι αναστολείς της πήξης
 1. Άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης (μπιβαλιρουδίνη, νταμπικατράνη)
 2. Άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, εντοξαμπάνη).

Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ΜΚΗ): είναι μια γλυκοζαμινογλυκάνη μοριακού βάρους 5.000-30.000Da. Η αντιπηκτική της δράση, οφείλεται σε έναν πεντασακχαρίτη που εμφανίζει χημική συνάφεια με την αντιθρομβίνη (ΑΤ) και καταλύει την αδρανοποίηση της ενεργοποιημένης θρομβίνης (όχι όμως της θρομβίνης συνδεδεμένης με το ινώδες), από την ΑΤ, παρέχοντας το υπόστρωμα για τη σύνδεση των δύο ουσιών. Μόνο οι σακχαριδικές αλυσίδες ΜΚΗ που περιέχουν 18 σακχαρίδες αδρανοποιούν τη θρομβίνη με την μεσολάβηση της ΑΤ.⁷⁵

Ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους(LMWH, Low Molecular Weight Heparin):

Παρασκευάζονται με ενζυμικό ή χημικό αποπολυμερισμό της ΜΚΗ, από τον οποίο προκύπτουν αλυσίδες μονοσακχαριτών, μοριακού βάρους ~5000Da. Ασκούν τη δράση τους, συνδεόμενες με την ΑΤ, μέσω μιας πεντασακχαριδικής αλληλουχίας αναγνώρισης. Για την αδρανοποίηση της θρομβίνης (παράγοντα ΙΙα) εκτός από την πεντασακχαριδική αλληλουχία απαιτείται και η ύπαρξη αλυσίδας με 18 σακχαρίδες. Επομένως, όταν το μόριο της ηπαρίνης περιέχει λιγότερες από 18 σακχαρίδες δεν δύναται να αδρανοποιηθεί η θρομβίνη, μπορεί όμως να αδρανοποιηθεί ο παράγοντας Χα, για τον οποίο απαιτείται μόνο ο πεντασακχαρίτης. Όσο αυξάνεται το μοριακό βάρος της ηπαρίνης τόσο αυξάνεται και η δραστικότητα έναντι της θρομβίνης. Η σχέση αντί Χα/ αντί ΙΙα είναι για τις LMWH $\approx 3.5-4.5/1$.⁷⁶

Φονταπαρινούξη: είναι συνθετικός πεντασακχαρίτης, δομικά όμοιος με το άκρο της ΜΚΗ και των LMWH, που συνδέεται με την αντιθρομβίνη και καταλύει την μεσολαβούμενη από την ΑΤ αναστολή του παράγοντα Χα.⁷⁶

Μπιβαλιρουδίνη: είναι πεπτίδιο μοριακού βάρους 2180Da. Προκαλεί αναστρέψιμη αναστολή της θρομβίνης, συνδεόμενη με υψηλή συνάφεια με την τελική αλληλουχία της θρομβίνης και επιπρόσθετα συνδέεται με τον εξοζίτη Ι, τη θέση της θρομβίνης, στην οποία ενεργοποιείται το ινωδογόνο. Η ημιπερίοδος ζωής είναι ≈ 25 λεπτά και η απομάκρυνση από τον οργανισμό γίνεται με πρωτεολυτική διάσπαση στο πλάσμα (20%) και απέκκριση από τους νεφρούς (80%). Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια η δόση του φαρμάκου πρέπει να τροποποιείται βάσει της κάθαρσης κρεατινίνης⁷⁷.

Νταμπιγκατράνη: χορηγείται από του στόματος και συνδέεται άμεσα με τη θρομβίνη αναστέλλοντας την θρομβοεπαγόμενη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες καθώς και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και των παραγόντων της πήξης V, VII, XI.⁷⁸

Άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα: είναι μικρομοριακές ουσίες, που συνδέονται με την ενεργό περιοχή του παράγοντα Χα χωρίς την μεσολάβηση της αντιθρομβίνης και αναστέλλουν αναστρέψιμα την αλληλεπίδραση με την προθρομβίνη. Σε αντίθεση με την φονταπαρινούξη που αναστέλλει έμμεσα μέσω της ΑΤ τον παράγοντα Χα, οι άμεσοι αναστολείς, αδρανοποιούν τόσο τον ελεύθερο

όσο και τον ενσωματωμένο στο σύμπλεγμα προθρομβινάσης παράγοντα Χα. Στην κατηγορία αυτή, περιλαμβάνονται οι από του στόματος χορηγούμενοι αναστολείς του παράγοντα Χα(DOACs, Direct Oral AntiCoagulants)(ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, εντοξαμπάνη).⁷⁸

Η κλασική, μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, αποτελεί εδώ και πολλές δεκαετίες τον ακρογωνιαίο λίθο της αντιπηκτικής αγωγής στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Χορηγείται ενδοφλεβίως καθώς απορροφάται ελάχιστα από την υποδόρια οδό. Το θεραπευτικό εύρος είναι στενό και απαιτείται συχνή παρακολούθηση του aPTT, με βέλτιστο στόχο τα 50-70sec. Σε τιμές <50s η αντιθρομβωτική δράση είναι περιορισμένη, ενώ >75s αυξάνεται ο αιμορραγικός κίνδυνος χωρίς περαιτέρω αντιθρομβωτικό όφελος. Η δοσολογία καθορίζεται από το σωματικό βάρος και η συνιστώμενη δόση είναι 70-100 IU/Kg ή 50-60IU/Kg εάν συγχρησιμοποιούνται αναστολείς υποδοχέων GpIIb/IIIa.⁷⁵ Σε μία μετανάλυση 6 μελετών, σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, εξετάστηκε η συγχρησίωση ηπαρίνης με ασπιρίνη έναντι placebo με ασπιρίνη και η επίπτωση θανάτου ή εμφράγματος μειώθηκε κατά 33% στην ομάδα που έλαβε ηπαρίνη (RR=0.67;95%CI 0.44-1.02) με μία επίπτωση μείζονων αιμορραγιών 1.5% στην ομάδα ηπαρίνης και 0.4% στην ομάδα placebo.⁷⁹

Οι ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (LMWH), απορροφώνται πλήρως μετά την υποδόρια χορήγηση, έχουν πιο προβλέψιμη σχέση δόσης-αποτελέσματος, ενώ δεν απαιτείται η παρακολούθηση της αντί-Χα δραστηριότητας και σχετίζονται με μικρότερο κίνδυνο εκδήλωσης θρομβοπενίας εξ' ηπαρίνης συγκριτικά με την MKH. Αυτά τα χαρακτηριστικά τις καθιστούν πιο ευνοϊκές για χρήση. Αρκετές μελέτες και μεταanalύσεις συγκρίνουν την MKH με τις LMWH, εκ των οποίων αυτή που έχει μελετηθεί περισσότερο και προτιμάται στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα είναι η ενοξαπαρίνη.⁷⁶

Στη μελέτη ACUTE II, 525 ασθενείς, εκ των οποίων 48.2% είχαν ασταθή στηθάγχη, 46.9% non-stemi και 5% μετεμφραγματική στηθάγχη, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν MKH ή ενοξαπαρίνη. Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν ασπιρίνη και τιροφιμπάνη. Οι συνολικές αιμορραγίες κατά TIMI ήταν 4.8% στην ομάδα MKH και 3.5% στην ομάδα ενοξαπαρίνης (OR=1.4;95%CI 0.6-3.4), με τις μείζονες να αποτελούν 1% στην ομάδα MKH και 0.3% στην ομάδα ενοξαπαρίνης (OR=0.3;95%CI 0.3-33.8). Θάνατος ή έμφραγμα παρατηρήθηκε με την ίδια συχνότητα και στις 2 ομάδες (9% έναντι 9.2%). Στην μελέτη αυτή ο συνδυασμός ενοξαπαρίνης/τιροφιμπάνης φάνηκε ασφαλής επιλογή έναντι MKH/τιροφιμπάνης.⁸⁰

Στη μελέτη INTERACT, τυχαιοποιήθηκαν 746 ασθενείς υψηλού κινδύνου με NSTEMI-ACS να λάβουν ενοξαπαρίνη (1mg/kg υποδορίως δις ημερησίως) ή MKH (70IU/Kg bolus, 15 U/Kg συνεχή έγχυση για 48 ώρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν επιπλέον ασπιρίνη και επτιφιματίδη. Η επίπτωση μείζονων αιμορραγιών μη σχετιζόμενων με CABG ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα ενοξαπαρίνης συγκριτικά με την

ΜΚΗ (1.8% έναντι 4.6% , $p=0.03$) , ενώ για τις μικρές αιμορραγίες ήταν 30.3% στην ομάδα ενοξαπαρίνης και 20.8% στην ομάδα ΜΚΗ ($p=0.003$). Οι ασθενείς στην ομάδα ενοξαπαρίνης παρουσίασαν λιγότερα ισχαιμικά επεισόδια τόσο κατά την αρχική παρακολούθηση (14.3% έναντι 25.4%, $p=0.0002$) όσο και στις 48 ώρες (12.7% έναντι 25.9%, $p<0.0001$) και στις 30 ημέρες (5% έναντι 9%, $p=0.031$). Η ενοξαπαρίνη φάνηκε πιο ασφαλής και πιο αποτελεσματική από την ΜΚΗ όταν συγχορηγήθηκε με επτιφιμπατίδη και αποτελεί μία χρήσιμη εναλλακτική στρατηγική.⁸¹

Στη μελέτη SYNERGY, τυχαιοποιήθηκαν, 10.027 ασθενείς υψηλού κινδύνου που υποβλήθηκαν πρώιμα σε στεφανιογραφικό έλεγχο και επαναγγείωση, να λάβουν ΜΚΗ(60 IU.Kg bolus/12 IU/Kg συνεχή έγχυση) ή ενοξαπαρίνη (1mg/kg δις ημερησίως). Τα ποσοστά θανάτου ή εμφράγματος στις 30 ημέρες ήταν παρόμοια μεταξύ των 2 ομάδων (13.1% με ενοξαπαρίνη έναντι 14.2% με ΜΚΗ, $p=0.289$). Η επίπτωση μείζονων αιμορραγιών κατά Gusto ήταν επίσης παρόμοια μεταξύ των 2 ομάδων (1.5% έναντι 1.6%, $p=0.688$), ενώ κατά TIMI , η ομάδα ενοξαπαρίνης παρουσίασε μεγαλύτερη επίπτωση (3.7% έναντι 2.5%, $p=0.028$) και η αύξηση αυτή αποδόθηκε στο υψηλό ποσοστό χρήσης αντιπηκτικών πριν την τυχαιοποίηση αλλά και στις συχνές εναλλαγές από το ένα αντιπηκτικό σε άλλο. Η ενοξαπαρίνη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου φάνηκε να παρέχει παρόμοια αποτελεσματικότητα με την ΜΚΗ, με μία μικρή αύξηση στην επίπτωση αιμορραγιών.⁸²

Σε μία μετανάλυση 12 τυχαιοποιημένων μελετών, εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ενοξαπαρίνης συγκριτικά με την ΜΚΗ σε 49.088 ασθενείς , εκ των οποίων 27.131 είχαν STEMI και 21.945 NSTEMI-ACS. Στο σύνολο των ασθενών, η ενοξαπαρίνη αποδείχθηκε πιο αποτελεσματική στην επίπτωση θανάτου ή εμφράγματος συγκριτικά με την ΜΚΗ (9.8% έναντι 11.4%, $OR=0.84$;95%CI 0.76-0.92, $p<0.001$), με μεγάλη ετερογένεια των αποτελεσμάτων. Αναλύοντας την ομάδα των ασθενών με NSTEMI-ACS, δεν υπήρχε διαφορά στη θνητότητα μεταξύ των 2 ομάδων (3% και στις 2, $OR=0.99$;95%CI 0.83-1.18; $p=0.890$), ωστόσο υπήρχε μικρότερη επίπτωση εμφράγματος στην ομάδα ενοξαπαρίνης (8% έναντι 9.1%, $OR=0.87$;95%CI 0.79-0.96; $p=0.005$), χωρίς σημαντικές διαφορές στις μείζονες αιμορραγίες (6.3% στην ενοξαπαρίνη έναντι 5.4% στην ΜΚΗ, 95%CI 0.84-1.54; $p=0.419$). Η ενοξαπαρίνη φάνηκε το ίδιο ή και περισσότερο αποτελεσματική σε κάποιες υποομάδες από την ΜΚΗ και η αύξηση των αιμορραγιών αντισταθμίστηκε από την μείωση των θανάτων-εμφραγμάτων.⁸³

Σε μία άλλη μετανάλυση 23 μελετών, με 30.966 ασθενείς , εκ των οποίων 33.1% υποβλήθηκαν σε πρωτογενή PCI λόγω STEMI, 28.2% δευτερογενή PCI μετά από ινωδόλυση και 38.7% σε εκλεκτική PCI λόγω υψηλού κινδύνου NSTEMI-ACS, αξιολογήθηκε η ενοξαπαρίνη έναντι της ΜΚΗ. Η ενοξαπαρίνη συσχετίστηκε με μειωμένη επίπτωση στους θανάτους από κάθε αιτία ($RR=0.66$;95%CI 0.57-

0.76; $p < 0.001$), στο έμφραγμα του μυοκαρδίου ($p < 0.001$) και στις επιπλοκές εμφράγματος ($RR = 0.75$; 95%CI 0.6-0.85; $p < 0.001$) καθώς και μειωμένη επίπτωση μείζονων αιμορραγιών ($RR = 0.8$; 95%CI 0.68-0.95; $p = 0.009$). Συνεπώς, σε αυτή τη μετανάλυση η ενοξαπαρίνη αποδείχθηκε ανώτερη από την MKH τόσο στην ασφάλεια όσο και την αποτελεσματικότητα, χορηγούμενη κατά τη διάρκεια PCI.⁸⁴

Συμπερασματικά, η ενοξαπαρίνη, στις προαναφερθείσες μελέτες και μεταanalύσεις, φάνηκε μη κατώτερη σχετικά με την αποτελεσματικότητα από την μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και το ίδιο ασφαλές. Η συνιστώμενη δόση είναι 1mg/kg δις ημερησίως (ή μια φορά ημερησίως εάν $eGFR < 30 \text{ ml/min}$) για την υποδόρια χορήγηση και 0.5mg/kg για την ενδοφλέβια χορήγηση λόγω διαφορετικού φαρμακοδυναμικού προφίλ.

Στη μελέτη STEEPLE, σε 3.528 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική αγγειοπλαστική εξετάστηκε η υψηλότερη ενδοφλέβια δόση της ενοξαπαρίνης. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ενοξαπαρίνη 0.5mg/kg ενδοφλεβίως ή 0.75mg/kg ενδοφλεβίως ή MKH. Η επίπτωση για τις μείζονες αιμορραγίες μη σχετιζόμενες με CABG, ήταν χαμηλότερη για την ενοξαπαρίνη 0.5mg/kg συγκριτικά με την MKH (5.9% έναντι 8.5%, $p = 0.01$), όχι όμως για την υψηλότερη δόση ενοξαπαρίνης 0.75mg/kg (6.5% έναντι 8.5%, $p = 0.051$). Τα επιθυμητά επίπεδα αντιπηκτικότητας επιτεύχθηκαν σε πολύ μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν ενοξαπαρίνη συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν MKH (79% στη δόση 0.5mg/kg έναντι 20% στην MKH, $p < 0.001$) (92% στη δόση 0.75mg/kg έναντι 20% στην MKH, $p < 0.001$). Επομένως η υψηλότερη ενδοφλέβια δόση ενοξαπαρίνης δεν συνιστάται από την κλασική, η οποία είναι το ίδιο αποτελεσματική και πιο ασφαλής.⁸⁵

Η φονταπαρινούξη, εκλεκτικός αναστολέας του παράγοντα Χα, που ασκεί τη δράση της μέσω της AT, αυξάνοντας τη δραστηριότητα της AT κατά 300 φορές, χορηγείται υποδορίως, έχει χρόνο ημίσειας ζωής 17 ώρες και έτσι αρκεί μία δόση ημερησίως. Αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς και αντενδείκνυται όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι $< 20 \text{ ml/min}$. Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο συνιστάται υποδόρια δόση 2.5mg ημερησίως και η δόση αυτή καθιερώθηκε από την μελέτη PENTUA.

Στην μελέτη PENTUA, αξιολογήθηκαν 4 δόσεις της φονταπαρινούξης (2.5mg, 4mg, 8mg και 12mg) καθώς και η ενοξαπαρίνη (1mg/kg δις ημερησίως) σε ασθενείς με NSTEMI-ACS. Η επίπτωση για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (θάνατος, έμφραγμα, υποτροπιάζουσα ισχαιμία) ήταν 27.9%, 35.9%, 34.7%, 30.3% και 35.7% για τους ασθενείς που έλαβαν φονταπαρινούξη 2.5mg, 4mg, 8mg, 12mg και ενοξαπαρίνη αντίστοιχα. Η φονταπαρινούξη στη δόση 2.5mg παρουσίασε μικρότερα ποσοστά επίπτωσης για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο έναντι της ενοξαπαρίνης αλλά και έναντι των υπόλοιπων δόσεων φονταπαρινούξης ($p < 0.05$). Επίσης, τα ποσοστά

αιμορραγίας ήταν χαμηλά στη δοσολογία αυτή και δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων.⁸⁶

Η μελέτη OASIS-5, συνέκρινε την φονταπαρινούξη έναντι της ενοξαπαρίνης σε 20.078 ασθενείς με NSTEMI-ACS, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν φονταπαρινούξη 2.5mg ή ενοξαπαρίνη (1mg/kg δις) για 8 ημέρες. Η φονταπαρινούξη στις 9 ημέρες, συγκρινόμενη με την ενοξαπαρίνη, μείωσε την επίπτωση μείζονων αιμορραγιών στο ήμισυ (2.4% έναντι 5.1%, HR=0.46, p<0.00001), με παρόμοια επίπτωση ισχαιμικών επεισοδίων (θάνατος, έμφραγμα, ΑΕΕ) [8.2% έναντι 10.4%, HR=0.78, p=0.004]. Στους 6 μήνες, η επίπτωση για τα ισχαιμικά επεισόδια ήταν χαμηλότερη στην ομάδα φονταπαρινούξης έναντι ενοξαπαρίνης (11.3% έναντι 12.5%, HR=0.89; 95%CI 0.82-0.97; p=0.007). Στους ασθενείς που ελάμβαναν φονταπαρινούξη παρατηρήθηκε συχνότερα θρόμβωση του καθετήρα (0.9%) συγκριτικά με την ενοξαπαρίνη (0.4%), ωστόσο το φαινόμενο αυτό εξαλείφθηκε με την άπαξ χορήγηση MKH κατά το χρόνο της PCI. Η θεραπεία με φονταπαρινούξη συγκριτικά με την ενοξαπαρίνη, μειώνει σημαντικά την επίπτωση αιμορραγιών και διατηρώντας ταυτόχρονα την αποτελεσματικότητα της, καθίσταται ανώτερη με μεγαλύτερο καθαρό κλινικό όφελος.⁸⁷

Όπως προαναφέρθηκε, η φονταπαρινούξη σχετίζεται σε μεγάλο ποσοστό με θρόμβωση του καθετήρα κατά την διάρκεια της PCI. Η επιπλοκή αυτή εξαλείφθηκε με την χορήγηση MKH και στην μελέτη FUTURA-OASIS 8, εκτιμήθηκε η βέλτιστη δόση της χορηγούμενης MKH. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν χαμηλή δόση MKH (50 U/Kg) ανεξάρτητα από τη συγχορήγηση ή μη αναστολέων GpIIb/IIIa ή τη συνήθη δόση (85 U/Kg ή 60U/Kg εάν συγχορηγούνταν GpIIb/IIIa αναστολείς). Η επίπτωση για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (μείζονες αιμορραγίες, ελάσσονες αιμορραγίες, αιμορραγικές επιπλοκές από το σημείο προσπέλασης) δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των 2 ομάδων (4.7% έναντι 5.8%, OR=0.8; 95%CI 0.54-1.19; p=0.27). Τα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών δεν διέφεραν αλλά των μικρών αιμορραγιών ήταν χαμηλότερα στην ομάδα της χαμηλής δόσης (0.7% έναντι 1.7%, OR=0.4; 95%CI 0.16-0.97; p=0.04). Το καθαρό κλινικό όφελος (μείζονες αιμορραγίες σε 48 ώρες, επαναγγείωση σε 30 ημέρες) ήταν υπέρ της συνήθους δόσης έναντι της χαμηλής (5.8% έναντι 3.9%, OR=0.51; 95%CI 1-2.28; p=0.05) και η επίπτωση για το δευτερεύον καταληκτικό σημείο (θάνατος, έμφραγμα, επείγουσα επαναγγείωση) ήταν μικρότερη στην ομάδα της συνήθους έναντι της μικρής δόσης (4.5% έναντι 2.9%, OR=1.58; 95%CI 0.98-2.53; p=0.06). Βάσει των ανωτέρω, συστήνεται η χορήγηση της κλασικής bolus δόσης της MKH, σε ασθενείς που προηγουμένως είχαν λάβει θεραπεία με φονταπαρινούξη και υποβάλλονται σε PCI.⁸⁸

Η μπιβαλιρουδίνη, είναι ο μοναδικός άμεσος αναστολέας της πήξης, που έχει δοκιμασθεί και χρησιμοποιηθεί στην οξεία φάση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων και κατά τη διάρκεια της PCI.

Στη μελέτη REPLACE-2, 6.010 ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε επείγουσα ή εκλεκτική PCI, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μπιβαλιρουδίνη (0.75mg/kg bolus, 1.75mg/kg/hr συνεχή έγχυση) μαζί με αναστολέα GpIIb/IIIa ή MKH μαζί με αμπσιξιμάμπη ή επτιφιματίδη. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ασπιρίνη και θειενοπυριδίνη για τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την PCI. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν θάνατος, έμφραγμα, επείγουσα επαναγγείωση και σοβαρή ενδονοσοκομειακή αιμορραγία. Στις 30 ημέρες, η επίπτωση για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων (9.2% στην ομάδα μπιβαλιρουδίνης έναντι 10% στην MKH, OR=0.92;95%CI 0.77-1.09;p=0.32), ενώ οι αιμορραγίες ελαττώθηκαν σχεδόν στο ήμισυ στην ομάδα μπιβαλιρουδίνης (2.4% έναντι 4.1%, p<0.001). Η μπιβαλιρουδίνη με αναστολείς GpIIb/IIIa, δεν είναι κατώτερη από την MKH με αναστολείς GpIIb/IIIa, αναδεικνύοντας παρόμοια αποτελεσματικότητα και μεγαλύτερη ασφάλεια.⁸⁹

Στην μελέτη ACUITY, τυχαιοποιήθηκαν 13.819 ασθενείς με μετρίου ή υψηλού κινδύνου NSTEMI-ACS σε 3 ομάδες: στην 1^η ομάδα έλαβαν MKH/LMWH μαζί με αναστολέα GpIIb/IIIa, στη 2^η ομάδα έλαβαν μπιβαλιρουδίνη και αναστολέα GpIIb/IIIa και στην 3^η ομάδα μόνο μπιβαλιρουδίνη. Στις 30 ημέρες, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην επίπτωση ισχαιμίας μεταξύ 1^{ης} και 2^{ης} ομάδας (7.3% έναντι 7.7%, RR 1.07;95%CI 0.92-1.23;p=0.39), ούτε στην επίπτωση αιμορραγίας (5.7% έναντι 5.3% RR=0.93;95%CI 0.78-1.1;p=0.38). Η 3^η ομάδα φάνηκε το ίδιο αποτελεσματική με την 1^η στην επίπτωση ισχαιμικών επεισοδίων (7.8% έναντι 7.3% RR=1.08;95%CI 0.93-1.24;p=0.32), με χαμηλότερη επίπτωση όμως στις μείζονες αιμορραγίες (3% έναντι 5.7% RR=0.53;95%CI 0.43-0.65;p<0.001). Συνεπώς η μπιβαλιρουδίνη δεν είναι κατώτερη από την MKH και τις LMWH όταν συνδυάζονται με αναστολείς GpIIb/IIIa, ενώ παράλληλα φαίνεται πιο ασφαλής.⁹⁰

Οι από του στόματος χορηγούμενοι άμεσοι αναστολείς της πήξης (DOACs)(ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, εντοξαμπάνη, νταμπιγκατράνη), είναι φάρμακα υπό κλινική μελέτη και τα περισσότερα από αυτά στοχεύουν στη δευτερογενή πρόληψη και όχι στην οξεία φάση των στεφανιαίων συνδρόμων.

Στη μελέτη RE-DEEM, μια διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II, 1861 ασθενείς, εκ των οποίων το 99% βρισκόταν υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν, νταμπιγκατράνη δις ημερησίως στις δόσεις 50mg, 75mg, 110mg, 150mg ή placebo. Σε όλες τις ομάδες των ασθενών που ελάμβαναν νταμπιγκατράνη παρουσιάστηκε δοσοεξαρτώμενη αύξηση μείζονων αιμορραγιών συγκριτικά με την ομάδα placebo χωρίς αντίστοιχη μείωση των ισχαιμικών επεισοδίων.⁹¹

Η μελέτη APPRAISE-2, η οποία τυχαιοποίησε 7.392 ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο να λάβουν placebo ή απιξαμπάνη σε δόση 5mg δύο φορές την ημέρα, διεκόπη πρώιμα λόγω μεγάλης αύξησης μείζονων αιμορραγιών.⁹²

Στη μελέτη ATLAS-ACS 2, 15.562 ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, που ελάμβαναν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ριβαροξαμπάνη 2.5mg δις ημερησίως ή 5mg δις ημερησίως ή placebo. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, ήταν θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, έμφραγμα ή ΑΕΕ. Η ριβαροξαμπάνη μείωσε την επίπτωση για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο συγκριτικά με το placebo τόσο στη δόση 2.5mg (9.1% έναντι 10.7%, $p=0.02$) όσο και στη δόση 5mg (8.8% έναντι 10.7%, $p=0.03$). Η δόση 2.5mg μείωσε τα ποσοστά θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια (2.7% έναντι 4.1%, $p=0.002$) και από κάθε αιτία (2.9% έναντι 4.5%, $p=0.002$), με όφελος στην επιβίωση που δεν φάνηκε στην ομάδα των 5mg. Συγκρινόμενη με το placebo, η ριβαροξαμπάνη 2.5mg αύξησε τα ποσοστά μείζονας αιμορραγίας μη σχετιζόμενων με CABG (2.1% έναντι 0.6%, $p<0.001$) και των ενδοκράνιων (0.6% έναντι 0.2%, $p=0.009$) χωρίς όμως αύξηση των θανατηφόρων (0.3% έναντι 0.2%, $p=0.66$).⁹³

Συστάσεις για την αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με NSTEMI-ACS:

- Αντιπηκτική αγωγή, επιπρόσθετα της αντιαιμοπεταλιακής, συνιστάται σε όλους τους ασθενείς τη στιγμή της διάγνωσης και ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια επεμβατικής θεραπείας επαναιμάτωσης (IA).
- Η αντιπηκτική αγωγή πρέπει να επιλέγεται σύμφωνα με τον κίνδυνο ισχαιμίας και αιμορραγίας και σύμφωνα με το προφίλ αποτελεσματικότητας του κάθε παράγοντα (IA).
- Η φονταπαρινούξη (2.5mg υποδορίως) έχει το πιο ευνοϊκό προφίλ από τα αντιπηκτικά (IA).
- Εάν το αρχικό αντιπηκτικό είναι η φονταπαρινούξη, θα πρέπει να προστεθεί εφάπαξ δόση MKH κατά τη διάρκεια PCI (85 IU/Kg ή 60 IU/Kg σε περίπτωση συγχορήγησης αναστολέων GpIIb/IIIa) (IB).
- Η ενοξαπαρίνη (1mg/kg δις ημερησίως) συνιστάται όταν η φονταπαρινούξη δεν είναι διαθέσιμη (IB).
- Αν η φονταπαρινούξη και η ενοξαπαρίνη δεν είναι διαθέσιμες, συνιστάται η χορήγηση MKH με στόχο aPTT 50-70s (IC).
- Η μπιβαλιρουδίνη (0.75mg/kg δόση εφόδου, 1.75mg/kg/hr συνεχή έγχυση) συνιστάται ως εναλλακτική λύση της MKH σε συνδυασμό με αναστολέα GpIIb/IIIa (IIA)
- Αλλαγή μεταξύ ηπαρινών (MKH και LMWH) δεν συνιστάται (IIIB).
- Στους ασθενείς με ΟΣΣ και χωρίς προηγούμενο εγκατεστημένο ή παροδικό ΑΕΕ, που έχουν υψηλό ισχαιμικό (πίνακας 5) και χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο και λαμβάνουν ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη, η προσθήκη ριβαροξαμπάνης (2.5mg δις ημερησίως) για 12 μήνες θα πρέπει να εξετάζεται μετά τη διακοπή παρεντερικής αντιπηκτικής αγωγής (IIB)
- Διακοπή της αντιπηκτικής θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται μετά την PCI (IIC).
- Σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά η αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να διατηρηθεί μέχρι το εξιτήριο (IA).⁵

A4. ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Ασθενείς με NSTEMI-ACS και κολπική μαρμαρυγή (KM) με CHA₂DS₂-VASc score ≥ 1 στους άνδρες και ≥ 2 στις γυναίκες χρήζουν μακροχρόνιας θεραπείας με αντιπηκτικά. Αρκετές μελέτες συγκρίνουν τα DOACs με τους ανταγωνιστές βιταμίνης K, καθώς και την διπλή έναντι της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής.

Στη μελέτη PIONEER AF-PCI, 2.124 ασθενείς με μη βαλβιδική KM που υποβλήθηκαν σε PCI και stent μετά από ΟΣΣ, τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες. Η 1^η ομάδα έλαβε ριβαροξαμπάνη 15mg και αναστολέα P2Y₁₂ για 12 μήνες, η 2^η ομάδα έλαβε ριβαροξαμπάνη 2.5mg δις ημερησίως και διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 1 ή 6 ή 12 μήνες και η 3^η ομάδα έλαβε βαρφαρίνη και διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 1 ή 6 ή 12 μήνες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν οι μείζονες και ελάσσονες κατά TIMI αιμορραγίες. Η 1^η και 2^η ομάδα που ελάμβανε ριβαροξαμπάνη παρουσίασε λιγότερες αιμορραγίες από την 3^η ομάδα της βαρφαρίνης (16.8% στην 1^η ομάδα έναντι 26.7% στην 3^η HR=0.59;95%CI 0.47-0.76;p<0.001)(18% στη 2^η έναντι 26.7% στην 3^η HR=0.63;95%CI 0.5-0.8;p<0.001), ενώ τα ποσοστά θανάτου, εμφράγματος ή ΑΕΕ ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων (6.5% στην 1^η, 5.6% στη 2^η και 6% στην 3^η). Συνεπώς, η ριβαροξαμπάνη και στις 2 δόσεις που μελετήθηκαν δεν είναι κατώτερη της βαρφαρίνης, με το πλεονέκτημα των λιγότερων αιμορραγικών επιπλοκών.⁹⁴

Στη μελέτη REDUAL-PCI, 2.725 ασθενείς με KM που υποβλήθηκαν σε PCI, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε τριπλή αγωγή με βαρφαρίνη-ασπιρίνη-αναστολέα P2Y₁₂ (κλοπιδογρέλη ή τικαγρελόρη) είτε διπλή αγωγή με νταμπικατράνη (110mg ή 150mg δις ημερησίως) και αναστολέα P2Y₁₂ (κλοπιδογρέλη ή τικαγρελόρη). Η επίπτωση για μείζονες αιμορραγίες ήταν χαμηλότερη και στις 2 δόσεις νταμπικατράνης στα πλαίσια διπλής αγωγής συγκριτικά με την ομάδα βαρφαρίνης και τριπλής αγωγής. Συγκεκριμένα, η επίπτωση ήταν 15.4% στην ομάδα 110mg έναντι 26.9% στην ομάδα βαρφαρίνης (HR=0.52;95%CI 0.42-0.63;p<0.001) και 20.2% στην ομάδα 150mg έναντι 25.7% στην ομάδα βαρφαρίνης (HR=0.52;95%CI 0.58-0.88;p<0.001). Τα ποσοστά εμφάνισης ισχαιμικών επεισοδίων (θάνατος, έμφραγμα, ΑΕΕ), ήταν 13.7% στις 2 ομάδες νταμπικατράνης και 13.4% στην ομάδα βαρφαρίνης (HR=1.04;95%CI 0.84-1.29;p=0.005). Η διπλή αγωγή, αποδείχθηκε μη κατώτερη από την τριπλή στην προστασία από τα ισχαιμικά επεισόδια και πιο ασφαλής, με στατιστικά σημαντικές λιγότερες αιμορραγίες.⁹⁵

Στη μελέτη AUGUSTUS, ασθενείς με μη βαλβιδική KM και ΟΣΣ, που ελάμβαναν αναστολέα P2Y₁₂, τυχαιοποιήθηκαν, να λάβουν απιξαμπάνη ή βαρφαρίνη και επιπλέον ασπιρίνη ή placebo για 6 μήνες. Η μελέτη είχε 2 στόχους. Πρώτον να αναδείξει την μη κατωτερότητα της απιξαμπάνης έναντι της βαρφαρίνης και

δεύτερον την ασφάλεια της διπλής έναντι της 3πλής αγωγής με ασπιρίνη. Στους 6 μήνες, 10.5% των ασθενών που έλαβαν απιξαμπάνη και 14.7% που έλαβαν βαρφαρίνη, παρουσίασαν μείζονα αιμορραγία (HR=0.69;95%CI 0.58-0.81;p<0.001), πληρώντας τα κριτήρια μη κατωτερότητας, ενώ οι ασθενείς που ελάμβαναν ασπιρίνη παρουσίασαν σημαντική αύξηση αιμορραγιών συγκριτικά με αυτούς που ελάμβαναν placebo (16% έναντι 9%;HR 1.89;95%CI 1.59-2.24;p<0.001). Η ομάδα της απιξαμπάνης παρουσίασε μικρότερη επίπτωση στους θανάτους και τις επανανοσηλίες συγκριτικά με τη βαρφαρίνη (23.5% έναντι 27.4%, p=0.002) με παρόμοια επίπτωση στα ισχαιμικά επεισόδια (OEM, AEE). Παρόμοια επίπτωση στους θανάτους, νοσηλίες και τα ισχαιμικά επεισόδια παρατηρήθηκε επίσης μεταξύ των ομάδων ασπιρίνης και placebo. Επομένως, η απιξαμπάνη αποδείχθηκε μη κατώτερη από τη βαρφαρίνη και η διπλή αγωγή (απουσία ασπιρίνης) μη κατώτερη από την τριπλή.⁹⁶

Στη μελέτη ENTRUST-AF, την 4^η-5^η ημέρα μετά από PCI, ασθενείς με KM, τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες. Στην 1^η ομάδα, χορηγήθηκε εντοξαμπάνη(60mg) και αναστολέας P2Y12 και στη 2^η ομάδα ανταγωνιστής βιταμίνης K και ασπιρίνη και αναστολέας P2Y12 για 12 μήνες. Η επίπτωση για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (μείζονες αιμορραγίες στους 12 μήνες) ήταν μικρότερη στην ομάδα της εντοξαμπάνης συγκριτικά με την ομάδα ανταγωνιστών βιταμίνης K(17% έναντι 20%; HR 0.83;95%CI 0.65-1.05;p=0.001), χωρίς σημαντικές διαφορές στα ισχαιμικά επεισόδια μεταξύ των 2 ομάδων. Η εντοξαμπάνη δεν ήταν κατώτερη όσον αφορά τις αιμορραγίες από τους ανταγωνιστές βιταμίνης K, χωρίς σημαντικές διαφορές στα ισχαιμικά επεισόδια.⁹⁷

Στη μελέτη WOEST,σε ασθενείς με KM, που βρισκόταν σε θεραπεία με αντιπηκτικό από του στόματος, εκτιμήθηκε η διπλή(κλοπιδογρέλη) έναντι της τριπλής (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) αγωγής. Η επίπτωση για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (αιμορραγίες) ήταν 19.4% στους ασθενείς με διπλή αγωγή και 44.4% στους ασθενείς με τριπλή αγωγή (HR=0.36;95%CI 0.26-0.50;p<0.0001). Πολλαπλά αιμορραγικά επεισόδια παρουσίασε το 2.2% των ασθενών με διπλή αγωγή και το 12% των ασθενών με τριπλή αγωγή. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην επίπτωση ισχαιμικών επεισοδίων. Επομένως, η χρήση κλοπιδογρέλης, χωρίς ασπιρίνη στα πλαίσια διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής, συσχετίστηκε με σημαντική μείωση των αιμορραγικών επιπλοκών και μη αύξηση των ισχαιμικών.⁹⁸

Η διπλή αντιθρομβωτική αγωγή και ιδιαίτερα όταν συνιστάται από DOACs έναντι ανταγωνιστών βιταμίνης K και έναν αναστολέα P2Y12 υποδοχέων, σχετίζεται με λιγότερες αιμορραγίες και παράλληλα δεν συνοδεύεται από αύξηση ισχαιμικών επεισοδίων και πρέπει να προτιμάται έναντι της τριπλής αγωγής. Αυτό τεκμηριώθηκε και σε μια μετανάλυση 4 μελετών (ENTRUST AF, PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS), στην οποία, η επίπτωση μείζονων αιμορραγιών αποδείχθηκε

πολύ χαμηλότερη στους ασθενείς που ελάμβαναν διπλή αγωγή συγκριτικά με αυτούς που ελάμβαναν τριπλή (RR 0.66;95%CI 0.56-0.78;p<0.0001) και η επίπτωση θρόμβωσης stent παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων (RR 1.59;95%CI 1.01-2.50;p=0.04). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές, στους θανάτους από καρδιαγγειακά αίτια, στα ΑΕΕ και στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβλήματα.⁹⁹

Η μελέτη ISAR-TRIPLE, μελέτη ανωτερότητας, εξέτασε την τριπλή αγωγή για 6 εβδομάδες έναντι 6 μηνών. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν θάνατος, έμφραγμα, ΑΕΕ και μείζονες αιμορραγίες κατά TIMI στους 9 μήνες. Η επίπτωση για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν 9.8% στους ασθενείς που έλαβαν για 6 εβδομάδες τριπλή αγωγή και 8.8% γι' αυτούς που έλαβαν για 6 μήνες (HR 1.14;95%CI 0.68-1.91;p=0.63). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην επίπτωση ισχαιμικών επεισοδίων (έμφραγμα, θρόμβωση stent, ΑΕΕ) μεταξύ των 2 ομάδων (4% έναντι 4.3% HR 0.93;95%CI 0.43-2.05;p=0.87) ούτε μείζονων αιμορραγιών (5.3% έναντι 4%, HR 1.35;95%CI 0.64-2.84; p=0.44). Η τριπλή αγωγή για 6 εβδομάδες δεν αποδείχθηκε ανώτερη από την αγωγή για 6 μήνες και επομένως, πρέπει να ζυγίζεται καλά ο ισχαιμικός και ο αιμορραγικός κίνδυνος για να επιλέξει κανείς τη βράχυνση της αγωγής.¹⁰⁰

Στους ασθενείς με μη βαλβιδική ΚΜ, που χρήζουν μακροχρόνιας αντιπηκτικής αγωγής (CHA2DS2-VASc score ≥ 1 στους άνδρες και ≥ 2 στις γυναίκες) τα DOACs προτιμώνται από τους ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, βάσει της ασφάλειας έναντι των αιμορραγιών και μη κατωτερότητας σχετικά με την προστασία από ισχαιμικά επεισόδια. Η διπλή αντιθρομβωτική αγωγή είναι πιο ασφαλής από την τριπλή και θα πρέπει να περιορίζεται για 1 εβδομάδα ή για 1 μήνα εάν ο ισχαιμικός κίνδυνος είναι υψηλός. Τα νεότερα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα (πρασουγρέλη, τικαγρελόρη), δεν έχουν μελετηθεί στα πλαίσια τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται, ενώ η κλοπιδογρέλη φαίνεται πιο ασφαλής από την ασπιρίνη, στην συγχορήγηση με αντιπηκτικά και θα πρέπει να εξετάζεται η επιλογή της.

Συστάσεις από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία:

- Σε ασθενείς με ΚΜ και CHA2DS2-VASc score ≥ 1 στους άνδρες και ≥ 2 στις γυναίκες, μετά από βραχεία περίοδο τριπλής αγωγής (1 εβδομάδα), συνιστάται διπλή αγωγή με DOACs και 1 αντιαιμοπεταλιακό (προτιμάται η κλοπιδογρέλη)(IA).
- Περιεπεμβατική διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη συνιστάται για 1 εβδομάδα (IA).
- Διακοπή αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία συνιστάται μετά από 12 μήνες (IB).
- Όταν χρησιμοποιείται ριβαροξαμπάνη και ο αιμορραγικός κίνδυνος υπερτερεί του ισχαιμικού, ριβαροξαμπάνη 15mg θα πρέπει να εξετάζεται έναντι 20mg, για την διάρκεια συνθεραπείας με αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα (IIB).

- Στους ασθενείς με HASBLED \geq 3 , νταμπιγκατράνη 110mg δις ημερησίως θα πρέπει να εξετάζεται έναντι 150mg δις ημερησίως , για τη διάρκεια συγχορήγησης με αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα (IIB).
- Στους ασθενείς με υψηλό ισχαιμικό κίνδυνο ή ανατομικά/επεμβατικά χαρακτηριστικά που υπερνικούν τον αιμορραγικό κίνδυνο, θα πρέπει να εξετάζεται η παράταση της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής περισσότερο από 1 εβδομάδα έως 1 μήνα (IIC).
- Η χρήση τικαγρελόρης ή πρασουγρέλης ως μέρος τριπλής αγωγής δεν συνιστάται (IIIC).
- Διπλή αγωγή (από του στόματος αντιπηκτικό και τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη) , θα πρέπει να εξετάζεται εναλλακτικά της τριπλής αγωγής (ασπιρίνη-κλοπιδογρέλη-DOAC), σε ασθενείς με ενδιάμεσο ή υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης stent και ανεξάρτητα από τον τύπο stent (IIC).⁵

B.ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΑ STEMI

B1.ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΦΑΣΗ

Όλοι οι ασθενείς με STEMI, πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία επαναιμάτωσης (επεμβατική ή φαρμακευτική), βάσει των χρόνων που αναφέρθηκαν σε προηγούμενο κεφάλαιο (γενικό μέρος). Οι ασθενείς που θα υποβληθούν σε πρωτογενή PCI πρέπει να λάβουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή όσο το δυνατόν νωρίτερα από τη στεφανιογραφία. Η ασπιρίνη, χορηγείται σε δόση 150-300mg από του στόματος ή 80-150mg ενδοφλέβια, προκειμένου να επιτευχθεί πλήρης αναστολή της εξαρτώμενης από την θρομβοξάνη συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Από τους διαθέσιμους αναστολείς των υποδοχέων P2Y₁₂, η πρασουγρέλη, σε δόση φόρτισης 60mg και δόση συντήρησης 10mg ημερησίως (5mg εάν >75 ετών ή <60kg), φάνηκε ανώτερη από την κλοπιδογρέλη στη μελέτη TRITON-TIMI (βλέπε κεφ NSTE-ACS)⁵⁶ και η τικαγρελόρη σε δόση φόρτισης 180mg και δόση συντήρησης 90mg δις ημερησίως αποδείχθηκε επίσης ανώτερη από την κλοπιδογρέλη στη μελέτη PLATO (βλέπε κεφ NSTE-ACS)⁵⁷. Επομένως η πρασουγρέλη και η τικαγρελόρη πρέπει να προτιμώνται έναντι της κλοπιδογρέλης, η οποία πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν οι παράγοντες αυτοί δεν είναι διαθέσιμοι ή αντενδείκνυνται (προηγούμενο ΑΕΕ, σοβαρή ηπατική νόσος)¹⁰¹. Στη μελέτη CURRENT-OASIS (βλέπε κεφ. NSTE-ACS), η υψηλή δόση φόρτισης με κλοπιδογρέλη 600mg/150mg για 7 ημέρες/75mg στη συνέχεια , φάνηκε ανώτερη από την αγωγή 300mg/75mg στην υποομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε PCI, διότι επιτυγχάνει ταχύτερη αναστολή του υποδοχέα ADP και επομένως στην επείγουσα βάση της πρωτογενούς PCI αυτή είναι η συνιστώμενη δόση.⁵⁵

Παράλληλα με την διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, όλοι οι ασθενείς πρέπει να λάβουν παρεντερική αντιπηκτική αγωγή. Όπως και στα NSTE-ACS έτσι και στα STEMI, η ΜΚΗ σε δόση 75-100 IU/Kg ή 50-60 IU/Kg εάν συγχρησιμοποιούνται αναστολείς υποδοχέων GpIIb/IIIa, αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της αντιπηκτικής θεραπείας.¹⁰¹ Η φονταπαρινούξη, δεν συνιστάται στα πλαίσια πρωτογενούς PCI εναλλακτικά της

ΜΚΗ λόγω υψηλής συχνότητας θρόμβωσης του καθετήρα, ενώ η ενοξαπαρίνη όπως αποδείχθηκε στη μελέτη ATOLL, συγκρινόμενη με την ΜΚΗ, όπου δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο στις 30 ημέρες (θάνατος, επιπλοκές OEM, μείζονα αιμορραγία, $p=0.063$), αλλά υπήρχε μείωση για το δευτερεύον καταληκτικό σημείο (θάνατος, υποτροπή OEM, επείγουσα επαναγγείωση, $p=0.015$), χωρίς αύξηση των αιμορραγιών¹⁰², αλλά και σε άλλες μελέτες/μεταanalύσεις (βλέπε κεφ. NSTE-ACS), έχει ισχυρή ένδειξη ως εναλλακτική της ΜΚΗ. Συνιστάται σε δόση 0.5mg/kg ενδοφλεβίως (μελέτη STEEPLE)⁸⁵, ακολουθούμενη από υποδόρια χορήγηση σε δόση 1mg/kg δύο φορές ημερησίως ή μία φορά ημερησίως επί ΧΝΑ με $eGFR < 30\text{ml/min/1.73m}^2$. Τέλος, η μπιβαλιρουδίνη μόνη, συγκρινόμενη με τον συνδυασμό ΜΚΗ-αναστολείς GpIIb/IIIa, ανέδειξε μεγαλύτερο κλινικό όφελος στη μελέτη ACUITY⁹⁰ και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά της ΜΚΗ.¹⁰¹

Σχετικά με τη χορήγηση αναστολέων υποδοχέων GpIIb/IIIa, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε πρωτογενή PCI, δεν υπάρχει σαφής απάντηση για την συστηματική τους χορήγηση, ιδιαίτερα μετά την προσθήκη των νεότερων ισχυρών αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων. Στη μελέτη FINESSE, εκτιμήθηκε σε 3.000 ασθενείς, η χορήγηση αμπσιξιμάμπης είτε πριν την πρωτογενή PCI είτε κατά τη διάρκεια αυτής και φάνηκε πως δεν υπήρχε κανένα κλινικό όφελος αλλά αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος, από την πρώιμη χορήγησή της¹⁰³. Αντίθετα στη μελέτη ONTIME 2, η πρώιμη χορήγηση τιροφιμπάνης προνοσοκομειακά έναντι της χορήγησης στο αιμοδυναμικό εργαστήριο έδειξε καλύτερη αιμάτωση του μυοκαρδίου¹⁰⁴. Στη μελέτη BRAVE-3, 800 ασθενείς με STEMI εντός 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, έλαβαν κλοπιδογρέλη 600mg και τυχαιοποιήθηκαν επιπλέον να λάβουν αμπσιξιμάμπη ή placebo. Δεν παρατηρήθηκε κλινικό όφελος στην έκταση του εμφράγματος και την επιβίωση των ασθενών από τη χορήγηση αμπσιξιμάμπης¹⁰⁵. Επομένως, η χορήγηση αναστολέων υποδοχέων GpIIb/IIIa, φαίνεται να έχει θέση, ως θεραπεία διάσωσης, όταν υπάρχουν ενδείξεις μη επαναφοράς ροής ή θρομβωτικών επιπλοκών (IIA)¹⁰¹.

B2.ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗ

Οι ασθενείς με STEMI, που προσέρχονται εντός 12 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων και δεν μπορούν να υποβληθούν σε πρωτογενή PCI εντός 120 λεπτών, πρέπει εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις (πίνακας 5), να λάβουν όσο το δυνατό συντομότερα θρομβολυτική αγωγή (IA). Ένας ειδικός θρομβολυτικός παράγοντας (αλτεπλάση, τενεκτεπλάση, ρετεπλάση) συνιστάται έναντι μη ειδικών θρομβολυτικών παραγόντων (IB)¹⁰¹.

Πίνακας 5. Αντενδείξεις θρομβολυτικής θεραπείας (Προσαρμοσμένο από: Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal (2018) 39, 119–177)

Απόλυτες

- Ιστορικό ενδοκράνιας αιμορραγίας ή ΑΕΕ αγνώστου αιτιολογίας
- Ισχαιμικό ΑΕΕ τους τελευταίους 6 μήνες
- Βλάβες ΚΝΣ ή νεοπλάσματα

<ul style="list-style-type: none"> • Πρόσφατο τραύμα/χειρουργική επέμβαση/τραυματισμός κεφαλής τις τελευταίες 3 εβδομάδες • Γαστρεντερική αιμορραγία τον τελευταίο μήνα • Γνωστή αιμορραγική προδιάθεση • Διαχωρισμός αορτής • Μη συμπιέσιμες παρακεντήσεις τις τελευταίες 24 ώρες (π.χ οσφυονωτιαία, βιοψία ήπατος/νεφρού)
<p>Σχετικές</p> <ul style="list-style-type: none"> • Παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ τους τελευταίους 6 μήνες • Λήψη αντιπηκτικής θεραπείας από του στόματος • Εγκυμοσύνη ή 1 εβδομάδα μετά τον τοκετό • Ανθεκτική υπέρταση (ΣΑΠ>180mmHg ή/και ΔΑΠ>110mmHg). • Προχωρημένη ηπατική νόσος • Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα • Ενεργό πεπτικό έλκος • Παρατεταμένη ή τραυματική ανάνηψη.

B3.ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΘΡΟΜΒΟΛΥΤΙΚΩΝ

Στη μελέτη GUSTO, 41.021 ασθενείς με STEMI, τυχαιοποιήθηκαν σε 4 διαφορετικές θεραπείες. Στην 1^η ομάδα χορηγήθηκε στρεπτοκινάση και υποδόρια ηπαρίνη, στη 2^η ομάδα στρεπτοκινάση και ενδοφλέβια ηπαρίνη, στην 3^η ομάδα αλτεπλάση και ενδοφλέβια ηπαρίνη και στην 4^η ομάδα στρεπτοκινάση σε συνδυασμό με αλτεπλάση και ενδοφλέβια ηπαρίνη. Στην ομάδα της αλτεπλάσης (3^η ομάδα), παρατηρήθηκε μείωση της θνητότητας κατά 14% συγκριτικά με την 1^η και 2^η ομάδα της στρεπτοκινάσης (95% CI 5.9-21.3, p=0.001). Η επίπτωση αιμορραγικών ΑΕΕ ήταν 0.49% για την 1^η ομάδα, 0.54% για τη 2^η, 0.72% για την 3^η και 0.94% για την 4^η. Παρά την σχετική αύξηση των αιμορραγικών ΑΕΕ στην ομάδα της αλτεπλάσης, τα ποσοστά θανάτου ή ανικανότητας από ΑΕΕ, ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα της αλτεπλάσης συγκριτικά με τις 2 ομάδες της στρεπτοκινάσης (6.9% έναντι 7.8%, p=0.006)¹⁰⁶.

Στη μελέτη ASSENT-2, 16.949 ασθενείς με STEMI, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν θρομβόλυση είτε με αλτεπλάση (≤100mg) είτε με τενεκτεπλάση (30-50mg αναλόγως σωματικού βάρους). Στις 30 ημέρες, τα ποσοστά θνητότητας ήταν παρόμοια μεταξύ των 2 ομάδων (6.18% για την τενεκτεπλάση και 6.15% για την αλτεπλάση), όπως και τα ποσοστά ενδοκράνιας αιμορραγίας (0.93% έναντι 0.94%), όμως τα ποσοστά μη εγκεφαλικής αιμορραγίας ήταν χαμηλότερα στην ομάδα τενεκτεπλάσης (26.4%

έναντι 28.9%, $p=0.0003$) όπως και οι μεταγγίσεις αίματος (4.25% έναντι 5.49%, $p=0.0002$)¹⁰⁷.

Συμπερασματικά, η αλτεπλάση είναι πιο αποτελεσματική από την στρεπτοκινάση, οδηγώντας σε 10 λιγότερους θανάτους ανά 1.000 ασθενείς, με κόστος 3 εγκεφαλικά, εκ των οποίων ένα μόνο οδήγησε σε νευρολογικό έλλειμμα και η τενεκτεπλάση είναι ισοδύναμη με την αλτεπλάση όσον αφορά την αποτελεσματικότητα αλλά με λιγότερες μη εγκεφαλικές αιμορραγίες. Η ρετεπλάση δεν παρέχει κανένα κλινικό όφελος συγκριτικά με την αλτεπλάση, εκτός από την ευκολία χορήγησης.

B4.ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗ

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία επαναιμάτωσης με τους ειδικούς θρομβολυτικούς παράγοντες που προαναφέρθηκαν, χρήζουν επιπρόσθετης αντιθρομβωτικής αγωγής.

Η χρήση της ασπιρίνης, καθιερώθηκε με την μελέτη ISIS-2, στην οποία 17.187 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 4 ομάδες. Στην 1^η ομάδα έλαβαν ενδοφλέβια στρεπτοκινάση, στη 2^η ομάδα ασπιρίνη 160mg, στην 3^η ομάδα συνδυασμό στρεπτοκινάσης-ασπιρίνης και στην 4^η ομάδα placebo. Ο συνδυασμός ασπιρίνης-στρεπτοκινάσης, αποδείχθηκε ανώτερος από την μονοθεραπεία είτε με στρεπτοκινάση είτε με ασπιρίνη και συγκρινόμενος με την ομάδα placebo, οδήγησε σε μικρότερο αριθμό επανεμφραγμάτων (1.8% έναντι 2.9%), εγκεφαλικών (0.6% έναντι 1.1%) και θανάτων (8% έναντι 13.2%). Επομένως, η ασπιρίνη σε δόση φόρτισης 150-300mg θα πρέπει να χορηγείται σε όλους τους ασθενείς, όσο το δυνατόν ταχύτερα και ακολούθως σε δόση συντήρησης 75-100mg ημερησίως¹⁰⁸.

Στη μελέτη CLARITY-TIMI, 3.491 ασθενείς, που έλαβαν ασπιρίνη και 1 θρομβολυτικό παράγοντα, τυχαιοποιήθηκαν επιπρόσθετα να λάβουν κλοπιδογρέλη (300mg δόση εφόδου/75mg δόση συντήρησης) ή placebo. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, ήταν η πλήρης απόφραξη της ένοχης αρτηρίας, η υποτροπή εμφράγματος ή θάνατος μετά τη στεφανιογραφία. Η προσθήκη κλοπιδογρέλης, μείωσε κατά 6.7% την επίπτωση για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο στις 30 ημέρες και κατά 20% την επίπτωση θανάτου, υποτροπής εμφράγματος, επείγουσας επαναγγείωσης ($p=0.03$), ενώ τα ποσοστά μείζονων και ενδοκράνιων αιμορραγιών ήταν παρόμοια μεταξύ των 2 ομάδων¹⁰⁹.

Στη μελέτη COMMIT, σε 45.852 ασθενείς που ελάμβαναν ασπιρίνη, χορηγήθηκε επιπρόσθετα κλοπιδογρέλη 75mg ημερησίως ή placebo. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, υποτροπή εμφράγματος, ΑΕΕ. Στην ομάδα που έλαβε κλοπιδογρέλη, παρατηρήθηκε μειωμένη επίπτωση για το

πρωτεύον καταληκτικό σημείο συγκριτικά με την ομάδα placebo (9.2% έναντι 10.1%, $p=0.002$), οδηγώντας σε 9 λιγότερα ισχαιμικά επεισόδια ανά 1000 ασθενείς μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας. Σημαντική μείωση παρατηρήθηκε επίσης στους θανάτους από κάθε αιτία (7.5% έναντι 8.1%, $p=0.03$)¹¹⁰

Επομένως, κλοπιδογρέλη, επιπρόσθετα της ασπιρίνης, συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με STEMI, που υποβάλλονται σε θεραπεία επαναιμάτωσης με θρομβολυτικά (IA). Η τικαγρελόρη και η πρασουγρέλη δεν έχουν μελετηθεί με θρομβολυτικά και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται¹⁰¹.

Σχετικά με την παρεντερική αντιπηκτική αγωγή, αυτή θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της θρομβόλυσης αλλά και μετά για όλη τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, μέχρι 8 ημέρες (IA)¹⁰¹.

Στη μελέτη ASSENT-3, 6095 ασθενείς, τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες. Στην 1^η ομάδα χορηγήθηκε πλήρης δόση τενεκτεπλάσης και ενοξαπαρίνης, στη 2^η ομάδα μικρή δόση τενεκτεπλάσης, αμπσιξιμάμπη και MKH και στην 3^η ομάδα πλήρης δόση τενεκτεπλάσης και MKH. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, ήταν θάνατος, επανέμφραγμα ή υποτροπή ισχαιμίας στις 30 ημέρες. Στην ομάδα ενοξαπαρίνης και στην ομάδα που έλαβε αμπσιξιμάμπη, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο συγκριτικά με την MKH (11.4% έναντι 15.4% $RR=0.74$;95%CI 0.63-0.87; $p=0.0002$ για την ομάδα ενοξαπαρίνης) (11.1% έναντι 15.4% $RR=0.72$;95%CI 0.61-0.84; $p<0.0001$ για την ομάδα αμπσιξιμάμπης) όπως και μείωση μείζονων αιμορραγιών (13.7% έναντι 17% $RR=0.81$;95%CI 0.7-0.93; $p=0.0037$ ομάδα ενοξαπαρίνης)(14.2% έναντι 17%, $RR=0.84$;95%CI 0.72-0.96; $p=0.01416$ για την αμπσιξιμάμπη)¹¹¹

Στη μελέτη EXTRACT-TIMI 25, 20.479 ασθενείς με STEMI που έλαβαν θρομβολυτική θεραπεία με στρεπτοκινάση ή άλλο θρομβολυτικό παράγοντα, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ενοξαπαρίνη ή MKH για τουλάχιστον 48 ώρες. Η επίπτωση θανάτου ή εμφράγματος ήταν μειωμένη στην ομάδα που έλαβε ενοξαπαρίνη έναντι MKH, τόσο στους ασθενείς που έλαβαν ειδικό θρομβολυτικό παράγοντα (9.8% έναντι 12% $OR=0.78$;95%CI 0.7-0.87; $p<0.001$) όσο και γι' αυτούς που έλαβαν στρεπτοκινάση (10.2% έναντι 11.8% $OR=0.83$;95%CI 0.66-1.04; $p=0.1$). Τα ποσοστά αιμορραγίας ήταν επίσης χαμηλότερα στην ομάδα ενοξαπαρίνης συγκριτικά με την MKH (1.2% έναντι 2% $P<0.001$ με τον ειδικό ινωδολυτικό παράγοντα)(2% έναντι 2.4% $P=0.16$ με τη στρεπτοκινάση). Τα οφέλη της ενοξαπαρίνης έναντι της MKH φάνηκαν και στις 2 ομάδες των θρομβολυτικών παραγόντων και έτσι η στρατηγική θεραπείας με ενοξαπαρίνη πρέπει να προτιμάται έναντι MKH¹¹².

Η φονταπαρινούξη μελετήθηκε έναντι της MKH στην μελέτη OASIS 6, στην οποία εντάχθηκαν 12.092 ασθενείς με STEMI και αποδείχθηκε ανώτερη τόσο από την MKH

ως προς την πρόληψη θανάτου ή επανεμφράγματος ιδιαίτερα σ' αυτούς που έλαβαν θρομβόλυση με στρεπτοκινάση¹¹³.

Συστάσεις: Αντιπηκτική αγωγή, συνιστάται για όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία επαναιμάτωσης με θρομβολυτικά, μέχρι επίτευξης επαναιμάτωσης ή για όλη τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο (IA). Το αντιπηκτικό μπορεί να είναι:

- Ενοξαπαρίνη ενδοφλεβίως, ακολουθούμενη από υποδόρια χορήγηση (προτιμάται από την ΜΚΗ)(IA)
- ΜΚΗ χορηγούμενη ενδοφλεβίως με δόση εφόδου και ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση (IB)
- Σε ασθενείς που θεραπεύονται με στρεπτοκινάση: φονταπαρινούξη χορηγούμενη ενδοφλεβίως ως δόση εφόδου και ακολουθούμενη από υποδόρια χορήγηση 1 φορά την ημέρα (IIB).¹⁰¹

B5.ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΔΙΠΛΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ STEMI

Σε ασθενείς με STEMI, διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και έναν αναστολέα υποδοχέων P2Y₁₂(κλοπιδογρέλη, τικαγρελόρη, πρασουγρέλη) συνιστάται για 12τουλάχιστον μήνες (IA), εκτός εάν υπάρχει αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος, οπότε μπορεί να γίνει διακοπή του αναστολέα P2Y₁₂ στους 6 μήνες (IIB).¹⁰¹ Σε ασθενείς υψηλού ισχαιμικού κινδύνου, όπως μελετήθηκε στην μελέτη ATLAS-ACS 2 και χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου, επιπρόσθετα της ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης μπορεί να χορηγηθεί χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης 2.5mg δις ημερησίως για 12 μήνες (IIB). Σε ασθενείς υψηλού ισχαιμικού κινδύνου και χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου που ανέχθηκαν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και τικαγρελόρη 90mg για 12 μήνες χωρίς επιπλοκές, μπορεί να ληφθεί υπόψη η παράταση της διπλής αγωγής με ασπιρίνη και χαμηλότερη δόση τικαγρελόρης 60mg(αντί 90mg) περισσότερο από 12 μήνες έως και 30 μήνες (IIB), όπως αποδείχθηκε στη μελέτη PEGASUS. Παράταση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με κλοπιδογρέλη και πρασουγρέλη >12 μήνες, εκτιμήθηκε στη μελέτη DAPT, ωστόσο στη μελέτη αυτή μόνο 10% των ασθενών είχαν διάγνωση STEMI και ως εκ τούτου δεν μπορεί να συσταθεί η χρήση τους¹⁰¹.

Για τους ασθενείς με ΚΜ και STEMI, οι οδηγίες είναι ίδιες όπως και στους ασθενείς με NSTEMI-ACS (βλέπε κεφ. Α4.)

Βιβλιογραφία

1. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, Burns R, Rayner M, Townsend N (2017). European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels.
2. Heart Disease and Stroke Statistics- 2019 Update A Report From the American Heart Association .Circulation. 2019;139:e56–e528.
3. Τούσουλης Δημήτρης. 'Καρδιολογία'. Π.Χ. Πασχαλίδης: Αθήνα, 2016:279-301, 303-326, 327-404, 631-644.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD, ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J 2019;40:237-269.
5. Jean-Philippe Collet, Holger Thiele, Emanuele Barbato, Olivier Barthe'le'my, Johann Bauersachs, Deepak L. Bhatt, Paul Dendale, Maria Dorobant, Thor Edvardsen , Thierry Folliguet, Chris P. Gale, Martine Gilard, Alexander Jobs, Peter Ju'ni, Ekaterini Lambrinou, Basil S. Lewis, Julinda Mehilli, Emanuele Meliga, Be'la Merkely, Christian Mueller, Marco Roffi, Frans H. Rutten, Dirk Sibbing, George C.M. Siontis. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Journal (2020) 00, 1-79.
6. Borja Ibanez, Stefan James, Stefan Agewall, Manuel J. Antunes, Chiara Bucciarelli-Ducci, He'ctor Bueno, Alida L. P. Caforio, Filippo Crea , John A. Goudevenos , Sigrun Halvorsen , Gerhard Hindricks, Adnan Kastrati, Mattie J. Lenzen , Eva Prescott , Marco Roffi , Marco Valgimigli, Christoph Varenhorst , Pascal Vranckx , Petr Widimsky. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal (2018) 39, 119–177.
7. Canto JG, Kiefe CI, Rogers WJ, Peterson ED, Frederick PD, French WJ, et al. Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction. JAMA: the journal of the American Medical Association. 2011;306(19):2120-7.
8. Libby P, et al.Pathophysiology of coronary artery disease.Circulation 2005;111(25):3481-8.
9. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. European heart journal.2013;34(10):719-28.
10. Crea F, et al. The unstable plaque: a broken balance. Eur Heart J 2009;30:1821-3.
11. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular

- Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;89:2462-78.
12. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced type of atherosclerotic lesions and a historical classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-74
 13. Fuster V. Mechanisms of arterial thrombosis: Foundation for therapy. *Am Heart J* 1988; 135:S361-S366.
 14. Muller JE, Abela GS, Nesto RW, Tofler GH. Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: The lesion of a new frontier. *JACC* 1994;23:809-13.
 15. George JN. Platelets. *Lancet*. 2000;355:1531-1539.
 16. Schafer A, Bauersachs J., Endothelial dysfunction, impaired endogenous platelet inhibition and platelet activation in diabetes and atherosclerosis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2008;6:52-60.
 17. Billett HH. Antiplatelet agents and arterial thrombosis. *Cardiol Clin*. 2008;26:189-201.
 18. Madan M, Berkowitz SD, Tcheng JE. Glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade. *Circulation*. 1998;98:2629-2635.
 19. Dahlback B. Blood coagulation. *Lancet* 2000;355:1627-1632.
 20. Borisssof JI, Spronk HM, ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:1746-1760.
 21. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2013;369(9):883-4.
 22. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Voerhringer M, Sechtem U. 3-year follow-up of patients with coronary artery spasm as cause of acute coronary syndrome: the Caspar (coronary artery spasm in patients with acute coronary syndrome study follow-up). *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(2):147-52.
 23. Maseri A, Crea F, Kaski JC, et al. Mechanisms and significance of cardiac ischemic pain. *Prog Cardiovasc Dis* 1992;35:1-18.
 24. De Zwaan C, Bar FW, Janssen JHA, et al. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. *Am Heart J* 1989;117:657-664
 25. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al., for the TIMI III Registry ECG Ancillary Study investigators. The electrocardiogram predicts one year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: Results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:133-140.
 26. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J* 2014;35:552556.
 27. Neumann JT, Sorensen NA, Schwemer T, Ojeda F, Bourry R, Sciacca V, Schaefer S, Waldeyer C, Sinning C, Renne T, Than M, Parsonage W, Wildi K, Makarova N, Schnabel RB, Landmesser U, Mueller C, Cullen L, Greenslade J, Zeller T, Blankenberg S, Karakas M, Westermann D. Diagnosis of myocardial infarction using a high-sensitivity troponin I 1-hour algorithm. *JAMA Cardiol* 2016;1:397404.
 28. Twerenbold R, Neumann JT, Sorensen NA, Ojeda F, Karakas M, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Badertscher P, Rubini Gimenez M, Puelacher C, Wildi K, Kozuharov N, Breitenbuecher D, Biskup E, du Fay de Lavallaz J, Flores D, Wussler D, Miro O, Martin Sanchez FJ, Morawiec B, Parenica J, Geigy N, Keller DI, Zeller T,

- Reichlin T, Blankenberg S, Westermann D, Mueller C. Prospective validation of the 0/1-h algorithm for early diagnosis of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:620632.
29. Wildi K, Nelles B, Twerenbold R, Rubini Gimenez M, Reichlin T, Singeisen H, Druet S, Haaf P, Sabti Z, Hillinger P, Jaeger C, Campodarve I, Kreutzinger P, Puelacher C, Moreno Weidmann Z, Gugala M, Pretre G, Doerflinger S, Wagener M, Stallone F, Freese M, Stelzig C, Rentsch K, Bassetti S, Bingisser R, Osswald S, Mueller C. Safety and efficacy of the 0 h/3 h protocol for rapid rule out of myocardial infarction. *Am Heart J* 2016;181:1625.
 30. Morrow DA. Cardiovascular risk prediction in patients with stable and unstable coronary heart disease. *Circulation*. 2010;121(24):2681-91.
 31. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S, Investigators TIMACS. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2165-2175.
 32. Kofoed KF, Kelbaek H, Hansen PR, Torp-Pedersen C, Hofsten D, Klovgaard L, Holmvang L, Helqvist S, Jorgensen E, Galatius S, Pedersen F, Bang L, Saunamaki K, Clemmensen P, Linde JJ, Heitmann M, Wendelboe Nielsen O, Raymond IE, Kristiansen OP, Svendsen IH, Bech J, Dominguez Vall-Lamora MH, Kragelund C, Hansen TF, Dahlgaard Hove J, Jorgensen T, Fornitz GG, Steffensen R, Jurlander B, Abdulla J, Lyngbaek S, Elming H, Therkelsen SK, Abildgaard U, Jensen JS, Gislason G, Kober LV, Engstrom T. Early versus standard care invasive examination and treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2018;138:2741-2750.
 33. Everts B, Karlson BW, Isaksson L, et al. Localization of pain in suspected acute myocardial infarction in relation to final diagnosis, age and sex, and type of infarction. *Heart Lung* 1996;25:430-437.
 34. Parker ABI, Waller BF, Gering LE. Usefulness of the 12-lead electrocardiogram in detection of myocardial infarction: Electrocardiographic-anatomic correlations. Part 1. *Clin Cardiol* 1996;19:55-61.
 35. Smith SW, Dodd KW, Henry TD, Dvorak DM, Pearce LA. Diagnosis of ST-elevation myocardial infarction in the presence of left bundle branch block with the ST-elevation to S-wave ratio in a modified Sgarbossa rule. *Annals of emergency medicine*. 2012;60(6):766-76.
 36. Madias JE. The nonspecificity of ST-segment elevation ≥ 5.0 mm in V1-V3 in the diagnosis of acute myocardial infarction in the presence of ventricular paced rhythm. *J Electrocardiol* 2004;37(2):135-139.
 37. Torbal A, Boersma E, Kors JA, van Herpen G, Deckers JW, van der Kuip DA, Stricker BH, Hofman A, Witteman JC. Incidence of recognized and unrecognized myocardial infarction in men and women aged 55 and older: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2006;27(6):729-736.
 38. Borja Ibanez, Stefan James, Stefan Agewall, Manuel J. Antunes et al. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients

- presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2018) 39, 119–177.
39. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000;101:1206-1218.
 40. Wu KK. Aspirin and salicylate: An old remedy with a new twist. *Circulation*. 2000;102:2022-2023.
 41. Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999;100:1667-1672.
 42. Duerschmied D, Bode C, Moser M. Clopidogrel in acute coronary syndrome: implications of recent study findings. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:1215-1229.
 43. Helft G, Osende JI, Worthley SG, et al. Acute antithrombotic effect of front-loaded regimen of clopidogrel in patients with atherosclerosis on aspirin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2316-2321.
 44. Tomasello SD, Tello-Montoliu A, Angiolillo DJ. Prasugrel for the treatment of coronary thrombosis: a review of pharmacological properties, indications for use and future development. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011;20:119-133.
 45. Weerakkoby GJ, Jakubowski JA, Brandt JT, et al. Comparison of speed of onset of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel versus prasugrel in healthy volunteers and correlation with responder status. *Am J Cardiol*. 2007;100:331-336.
 46. Nawarskas JJ, Clark SM. Ticagrelor: a novel reversible oral antiplatelet agent. *Cardiol Rev*. 2011;19:95-100.
 47. Walsh JA, 3rd, Price MJ. Cangrelor for treatment of arterial thrombosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15:565-572.
 48. Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GPIIb/IIIa blockers. *Lancet* 1999;353:227-231.
 49. Jneid H, Bhatt DL, Corti R, et al. Aspirin and clopidogrel in acute coronary syndromes: therapeutic insights from the Cure study. *Arch Intern Med*. 2003;163:1145-1153.
 50. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494–502.
 51. CURE study investigators. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) Trial programme: rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J*. 2000;21:2033–2041.
 52. Antithrombotic Trialists Collaboration. *BMJ*. 2002;324:71–86.
 53. Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest*. 2001;119: 39S–63S.
 54. Ron J.G. Peters, MD; Shamir R. Mehta, MD; Keith A.A. Fox, MD; Feng Zhao, MSc; Basil S. Lewis, MD; Steven L. Kopecky, MD; Rafael Diaz, MD; Patrick J. Commerford, MD; Vicent Valentin, MD; Salim Yusuf, DPhil. Effects of Aspirin Dose When Used Alone or in Combination With Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Observations From the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Study. (*Circulation*. 2003; 108:1682-1687).

55. Shamir R Mehta, Jean-Francois Tanguay, John W Eikelboom, Sanjit S Jolly, Campbell D Joyner, Christopher B Granger, David P Faxon, Hans-Jurgen Rupprecht, Andrzej Budaj, Alvaro Avezum, Petr Widimsky, Philippe Gabriel Steg, Jean-Pierre Bassand, Gilles Montalescot, Carlos Macaya, Giuseppe Di Pasquale, Kari Niemela, Andrew E Ajani, Harvey D White, Susan Chrolavicius, Peggy Gao, Keith A A Fox, Salim Yusuf. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010; 376: 1233–43.
56. Stephen D. Wiviott, MD,^a Elliott M. Antman, MD,^a C. Michael Gibson, MD,^a Gilles Montalescot, MD,^b Jeffrey Riesmeyer, MD,^c Govinda Weerakkody, PhD,^c Kenneth J. Winters, MD,^c Jeffrey W. Warmke, PhD,^d Carolyn H. McCabe, BS,^a and Eugene Braunwald, MD, Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38) (*Am Heart J* 2006;152:627235).
57. Stefan James, MD, ^a Axel Akerblom, MD, ^a Christopher P. Cannon, MD, ^b Hakan Emanuelsson, MD, ^c Steen Husted, MD, ^d Hugo Katus, MD, PhD, ^e Allan Skene, PhD,^f Philippe Gabriel Steg, MD, ^g Robert F. Storey, MD,^h Robert Harrington, MD,ⁱ Richard Becker, MD,ⁱ and Lars Wallentin, MD^a. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J* 2009;157:599-605.
58. S. Schüpke, F.-J. Neumann, M. Menichelli, K. Mayer, I. Bernlochner, J. Wöhrle, G. Richardt, C. Liebetrau, B. Witzenbichler, D. Antoniucci, I. Akin, L. Bott-Flügel, M. Fischer, U. Landmesser, H.A. Katus, D. Sibbing, M. Seyfarth, M. Janisch, D. Boncompagni, R. Hilz, W. Rottbauer, R. Okrojek, H. Möllmann, W. Hochholzer, A. Migliorini, S. Cassese, P. Mollo, E. Xhepa, S. Kufner, A. Strehle, S. Leggewie, A. Allali, G. Ndrepepa, H. Schühlen, D.J. Angiolillo, C.W. Hamm, A. Hapfelmeier, R. Tölg, D. Trenk, H. Schunkert, K.-L. Laugwitz, and A. Kastrati, for the ISAR-REACT 5 Trial Investigators* *N Engl J Med* 2019;381:1524-34.
59. Gilles Montalescot, M.D., Ph.D., Leonardo Bolognese, M.D., Dariusz Dudek, M.D., Ph.D., Patrick Goldstein, M.D., Christian Hamm, M.D., Jean-Francois Tanguay, M.D., Jurrien M. ten Berg, M.D., Ph.D., Debra L. Miller, R.N., Timothy M. Costigan, Ph.D., Jochen Goedicke, M.D., Johanne Silvain, M.D., Ph.D., Paolo Angioli, M.D., Jacek Legutko, M.D., Ph.D., Margit Niethammer, M.D., Zuzana Motovska, M.D., Ph.D., Joseph A. Jakubowski, Ph.D., Guillaume Cayla, M.D., Ph.D., Luigi Oltrona Visconti, M.D., Eric Vicaut, M.D., Ph.D., and Petr Widimsky, M.D., D.Sc., for the ACCOAST Investigators*. *N Engl J Med* 2013;369:999-1010.
60. Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Gregg W. Stone, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., C. Michael Gibson, M.D., P. Gabriel Steg, M.D., Christian W. Hamm, M.D., Matthew J. Price, M.D., Sergio Leonardi, M.D., Dianne Gallup, M.S., Ezio Bramucci, M.D., Peter W. Radke, M.D., Petr Widimský, M.D., D.Sc., Frantisek Tousek, M.D., Jeffrey Tauth, M.D., Douglas Spriggs, M.D., Brent T. McLaurin, M.D., Dominick J. Angiolillo, M.D., Ph.D., Philippe G  n  reux, M.D., Tiepu Liu,

- M.D., Ph.D., Jayne Prats, Ph.D., Meredith Todd, B.Sc., Simona Skerjanec, Pharm.D., Harvey D. White, D.Sc., and Robert A. Harrington, M.D., for the CHAMPION PHOENIX. Effect of Platelet Inhibition with Cangrelor during PCI on Ischemic Events. *N Engl J Med* 2013;368:1303-13.
61. Stone GW, Bertrand M, Lincoff A, Moses JW, Ohnman EM, Lincoff AM, Ware JH, Pocock SJ, McLaurin BT, Cox DA, Jafar MZ, Chandna H, Hartmann F, Leisch F, Strasser RH, Desaga M, Stuckey TD, Zelman RB, Lieber IH, Cohen DJ, Mehran R, White HD. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the Acuity Timing trial. *JAMA* 2007;297:591-602.
 62. Robert P. Giugliano, M.D., S.M., Jennifer A. White, M.S., Christoph Bode, M.D., Paul W. Armstrong, M.D., Gilles Montalescot, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Arnoud van 't Hof, M.D., Lisa G. Berdan, P.A., M.H.S., Kerry L. Lee, Ph.D., John T. Strony, M.D., Steven Hildemann, M.D., Enrico Veltri, M.D., Frans Van de Werf, M.D., Ph.D., Eugene Braunwald, M.D., Robert A. Harrington, M.D., Robert M. Califf, M.D., and L. Kristin Newby, M.D., M.H.S., for the EARLY ACS Investigators. Early versus Delayed, Provisional Eptifibatide in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2176-90.
 63. Adnan Castrati, MD Juliana Melilla, MD Franz-Josef Neumann, MD Franz Doter, MD Jurrien ten Berg, MD Hildegard Bollwein, MD Isolde Graf, PharmD Maryam Ibrahim, MD Jurgen Pache, MD Melchior Seyfarth, MD Helmut Schühlen, MD Josef Dirschinger, MD Peter B. Berger, MD Albert Schomig, MD for the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. Abciximab in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention After Clopidogrel Pretreatment The ISAR-REACT 2 Randomized Trial. *JAMA*. 2006;295:1531-1538.
 64. Eric J. Topol, M.D, David J. Moliterno, M.D, Howard C. Herrmann, MD., Eric R. Powers, M.D, Cindy I. Grines, M.D, David J. Cohen, M.D, Eric A. Cohen, M.D, Michel Bertrand, M.D, Franz-Josef Neumann, M.D, Gregg W. Stone, M.D, Peter M. Dibattiste, M.D, and Laura Demopoulos, M.D, for the target investigators. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. (*N Engl J Med* 2001;344:1888-94.)
 65. David J. Moliterno, MD, and the TENACITY Steering Committee and Investigators. A Randomized Two-by-Two Comparison of High-Dose Bolus Tirofiban versus Abciximab and Unfractionated Heparin Versus Bivalirudin During Percutaneous Coronary Revascularization and Stent Placement: The Tirofiban Evaluation of Novel Dosing versus Abciximab with Clopidogrel and Inhibition of Thrombin (TENACITY) Study Trial. VC 2011 Wiley-Liss, Inc.
 66. Deepak L. Bhatt, M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Werner Hacke, M.D., Peter B. Berger, M.D., Henry R. Black, M.D., William E. Boden, M.D., Patrice Cacoub, M.D., Eric A. Cohen, M.D., Mark A. Creager, M.D., J. Donald Easton, M.D., Marcus D. Flather, M.D., Steven M. Haffner, M.D., Christian W. Hamm, M.D., Graeme J. Hankey, M.D., S. Claiborne Johnston, M.D., Koon-Hou Mak, M.D., Jean-Louis Mas, M.D., Gilles Montalescot, M.D., Ph.D., Thomas A. Pearson, M.D., P. Gabriel Steg, M.D., Steven R. Steinhubl, M.D., Michael A. Weber, M.D., Danielle M. Brennan,

- M.S., Liz Fabry-Ribaudo, M.S.N., R.N., Joan Booth, R.N., and Eric J. Topol, M.D., for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
67. Roe, MT, Armstrong, PW, Fox, KAA, White, HD, Prabhakaran, D, Goodman, SG, Cornel, JH, Bhatt, DL, Clemmensen, P, Martinez, F, Ardissino, D, Nicolau, JC, Boden, WE, Gurbel, PA, Ruzyllo, W, Dalby, AJ, McGuire, DK, Leiva-Pons, JL, Parkhomenko, A, Gottlieb, S, Topacio, GO, Hamm, C, Pavlides, G, Goudev, AR, Oto, A, Tseng, C-D, Merkely, B, Gasparovic, V, Corbalan, R, Cinteze, M, McLendon, RC, Winters, KJ, Brown, EB, Lokhnygina, Y, Aylward, PE, Huber, K, Hochman, JS, Ohman, EM & TRILOGY ACS Investigators 2012, 'Prasugrel versus Clopidogrel for Acute Coronary Syndromes without Revascularization' *The New England Journal of Medicine*, vol 367, no. 14, pp. 1297-1309.
 68. Marc P. Bonaca, M.D., M.P.H., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Marc Cohen, M.D., Philippe Gabriel Steg, M.D., Robert F. Storey, M.D., Eva C. Jensen, M.D., Ph.D., Giulia Magnani, M.D., Sameer Bansilal, M.D., M. Polly Fish, B.A., Kyungah Im, Ph.D., Olof Bengtsson, Ph.Lic., Ton Oude Ophuis, M.D., Ph.D., Andrzej Budaj, M.D., Ph.D., Pierre Theroux, M.D., Mikhail Ruda, M.D., Christian Hamm, M.D., Shinya Goto, M.D., Jindrich Spinar, M.D., José Carlos Nicolau, M.D., Ph.D., Robert G. Kiss, M.D., Ph.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Stephen D. Wiviott, M.D., Peter Held, M.D., Ph.D., Eugene Braunwald, M.D., and Marc S. Sabatine, M.D., M.P.H., for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators*Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction.*N Engl J Med* 2015;372:1791-800.
 69. Laura Mauri, M.D., Dean J. Kereiakes, M.D., Robert W. Yeh, M.D., Priscilla Driscoll-Shempp, M.B.A., Donald E. Cutlip, M.D., P. Gabriel Steg, M.D., Sharon-Lise T. Normand, Ph.D., Eugene Braunwald, M.D., Stephen D. Wiviott, M.D., David J. Cohen, M.D., David R. Holmes, Jr., M.D., Mitchell W. Krucoff, M.D., James Hermiller, M.D., Harold L. Dauerman, M.D., Daniel I. Simon, M.D., David E. Kandzari, M.D., Kirk N. Garratt, M.D., David P. Lee, M.D., Thomas K. Pow, M.D., Peter Ver Lee, M.D., Michael J. Rinaldi, M.D., and Joseph M. Massaro, Ph.D., for the DAPT Study Investigators*Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-66.
 70. Jacob A. Udell, Marc P. Bonaca, Jean-Philippe Collet, A. Michael Lincoff, Dean J. Kereiakes, Francesco Costa, Cheol Whan Lee, Laura Mauri, Marco Valgimigli, Seung-Jung Park, Gilles Montalescot, Marc S. Sabatine, Eugene Braunwald, and Deepak L. Bhatt*Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *European Heart Journal* (2016) 37, 390–399
 71. R. Mehran, U. Baber, S.K. Sharma, D.J. Cohen, D.J. Angiolillo, C. Briguori, J.Y. Cha, T. Collier, G. Dangas, D. Dudek, V. Džavík, J. Escaned, R. Gil, P. Gurbel, C.W. Hamm, T. Henry, K. Huber, A. Kastrati, U. Kaul, R. Kornowski, M. Krucoff, V. Kunadian, S.O. Marx, S.R. Mehta, D. Moliterno, E.M. Ohman, K. Oldroyd, G. Sardella, S. Sartori, R. Shlofmitz, P.G. Steg, G. Weisz, B. Witzenbichler, Y. Han, S. Pocock, and C.M. Gibson. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. *N Engl J Med* 2019;381:2032-42.

72. Pascal Vranckx , Marco Valgimigli , Peter Jüni , Christian Hamm , Philippe Gabriel Steg , Dik Heg , Gerrit Anne van Es , Eugene P McFadden , Yoshinobu Onuma , Cokky van Meijeren , Ply Chichareon, Edouard Benit , Helge Möllmann , Luc Janssens , Maurizio Ferrario , Aris Moschovitis , Aleksander Zurakowski , Marcello Dominici , Robert Jan Van Geuns , Kurt Huber , Ton Slagboom , Patrick W Serruys , Stephan Windecker , GLOBAL LEADERS Investigators. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018 Sep 15;392(10151):940-949.
73. Tullio Palmerini , Diego Della Riva , Umberto Benedetto, Letizia Bacchi Reggiani , Fausto Feres , Alexandre Abizaid, Martine Gilard, Marie-Claude Morice , Marco Valgimigli, Myeong-Ki Hong, Byeong-Keuk Kim, Yangsoo Jang, Hyo-Soo Kim, Kyung Woo Park , Antonio Colombo , Alaide Chieffo , Diego Sangiorgi, Giuseppe Biondi-Zoccai, Philippe Genereux, Gianni D. Angelini , Maria Pufulete , Jonathon White, Deepak L. Bhatt, and Gregg W. Stone*. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. *European Heart Journal* (2017) 38, 1034–1043.
74. Marco Valgimigli, Hector Bueno , Robert A. Byrne, Jean-Philippe Collet, Francesco Costa , Anders Jeppsson¹, Peter Juni , Adnan Kastrati , Philippe Kolh , Laura Mauri , Gilles Montalescot, Franz-Josef Neumann , Mate Petricevic¹, Marco Roffi, Philippe Gabriel Steg, Stephan Windecker , and Jose Luis Zamorano . 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* (2018) 39, 213–254.
75. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, et al. Guide to anticoagulant therapy. Heparin: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001;103:2994-3018.
76. Weitz JL. Low molecular weight heparins. *N Eng J Med*. 1997;337:688-698.
77. Van De Car DA, Rao SV, Ohman EM. Bivalirudin: a review of the pharmacology and clinical application. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:1673-1681.
78. Rupprecht HJ, Blank R. Clinical pharmacology of direct and indirect factor Xa inhibitors. *Drugs*. 2010;70:2153-2170.
79. Allison Oler, MD; Mary A. Whooley, MD; Jacqueline Oler, PhD; Deborah Grady, MD, MPH. Adding Heparin to Aspirin Reduces the Incidence of Myocardial Infarction and Death in Patients With Unstable Angina A Meta-analysis. *JAMA*. 1996;276:811-815.
80. Marc Cohen, MD,^a Pierre The´roux, MD,^b Steven Borzak, MD,^c Martin J. Frey, MD,^d Harvey D. White, MB, ChB, DSc,^e W. Van Mieghem, MD,^f Fred Senatore, MD, PhD,^g Joy Lis, BSN,^g Robin Mukherjee, PhD,^g Kathy Harris, PhD,^g and Frederique Bigonzi, MD,^h on behalf of the ACUTE II Investigators. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in

- patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: The ACUTE II study. (*Am Heart J* 2002;144:470-7.)
81. Shaun G. Goodman, MD, MSc; David Fitchett, MD; Paul W. Armstrong, MD; Mary Tan, BSc; Anatoly Langer, MD, MSc; for the Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment (INTERACT) Trial Investigators*Randomized Evaluation of the Safety and Efficacy of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in High-Risk Patients With Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Receiving the Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Eptifibatide. *Circulation*. 2003;107:238-244.
 82. Harvey D. White, DSc,a Neal S. Kleiman, MD,b Kenneth W. Mahaffey, MD,c Yuliya Lokhnygina, PhD,c Karen S. Pieper, MS,c Karen Chiswell, MStat,c Marc Cohen, MD,d Robert A. Harrington, MD,c Derek P. Chew, MD,e John L. Petersen, MD,c Lisa G. Berdan, PA-C,c Philip E.G. Aylward, MD,e Christopher C. Nessel, MD,f James J. Ferguson III, MD,g and Robert M. Califf, MDc Auckland, New Zealand; Houston, TX; Durham, NC; Newark and Parsippany, NJ; and Adelaide, Australia. Efficacy and safety of enoxaparin compared with unfractionated heparin in high-risk patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention in the Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors (SYNERGY) trial. *Am Heart J* 2006;152:1042-250.
 83. Sabina A. Murphy¹ *, Charles Michael Gibson¹, David A. Morrow¹, Frans Van de Werf², Ian B. Menown³, Shaun G. Goodman⁴, Kenneth W. Mahaffey⁵, Marc Cohen⁶, Carolyn H. McCabe¹, Elliott M. Antman¹, and Eugene Braunwald. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *European Heart Journal* (2007) 28, 2077–2086.
 84. Johanne Silvain associate professor , Farzin Beygui professor , Olivier Barthélémy senior consultant , Charles Pollack Jr professor , Marc Cohen professor , Uwe Zeymer professor , Kurt Huber professor , Patrick Goldstein professor, Guillaume Cayla associate professor, Jean-Philippe Collet professor , Eric Vicaut professor , Gilles Montalescot professor. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e553.
 85. Gilles Montalescot, M.D., Ph.D., Harvey D. White, M.B., Ch.B., D.Sc., Richard Gallo, M.D., Marc Cohen, M.D., P. Gabriel Steg, M.D., Philip E.G. Aylward, M.B., Ch.B., Ph.D., Christoph Bode, M.D., Ph.D., Massimo Chiariello, M.D., Spencer B. King III, M.D., Robert A. Harrington, M.D., Walter J. Desmet, M.D., Carlos Macaya, M.D., Ph.D., and Steven R. Steinhubl, M.D., for the STEEPLE Investigators. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin in Elective Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* 2006;355:1006-17.
 86. Maarten L. Simoons, MD, FESC, FACC, Inge W. G. Bobbink, MS, Jean Boland, MD, Martin Gardien, MD, Peter Klootwijk, MD, Anthonie W. A. Lensing, MD, Witold Ruzyllo, MD, FESC, FACC, Victor A. W. M. Umans, MD, Alec Vahanian, MD, FESC, FACC, Frans Van De Werf, MD, FESC, FACC, Uwe Zeymer, MD, FESC, FACC, for the PENTUA Investigators. A Dose-Finding Study of Fondaparinux in Patients With Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes The Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. (*J Am Coll Cardiol* 2004;43: 2183–90).

87. Shamir R. Mehta, MD, MSC, FACC, Christopher B. Granger, MD, FACC, John W. Eikelboom, MD, MSC, Jean-Pierre Bassand, MD, FACC, Lars Wallentin, MD, PHD, David P. Faxon, MD, FACC, Ron J. G. Peters, MD, Andrzej Budaj, MD, Rizwan Afzal, MSC, Susan Chrolavicius, BSC, Keith A. A. Fox, MBCHB, FRCP, Salim Yusuf, DPHIL, FRCPC, FACC* Efficacy and Safety of Fondaparinux Versus Enoxaparin in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Results From the OASIS-5 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1742–51.
88. Low-Dose vs Standard-Dose Unfractionated Heparin for Percutaneous Coronary Intervention in Acute Coronary Syndromes Treated With Fondaparinux The FUTURA/OASIS-8 Randomized Trial. *JAMA*. 2010;304(12):1339-1349.
89. A Michael Lincoff, John A Bittl, Robert A Harrington, Frederick Feit, Neal S Kleiman, J Daniel Jackman, Ian J Sarembock, David J Cohen, Douglas Spriggs, Ramin Ebrahimi, Gadi Keren, Jeffrey Carr, Eric A Cohen, Amadeo Betriu, Walter Desmet, Dean J Kereiakes, Wolfgang Rutsch, Robert G Wilcox, Pim J de Feyter, Alec Vahanian, Eric J Topol, REPLACE-2 Investigators. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2003 Feb 19;289(7):853-63.
90. Harvey D. White, DSC, FACC, E. Magnus Ohman, MD, FACC, A. Michael Lincoff, MD, FACC, Michel E. Bertrand, MD, FACC, Antonio Colombo, MD, FACC, Brent T. McLaurin, MD, FACC, David A. Cox, MD, FACC, Stuart J. Pocock, PHD, James A. Ware, PHD, Steven V. Manoukian, MD, FACC, Alexandra J. Lansky, MD, FACC, Roxana Mehran, MD, FACC, Jeffrey W. Moses, MD, FACC, Gregg W. Stone, MD, FACC. Safety and Efficacy of Bivalirudin With and Without Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. (*J Am Coll Cardiol* 2008;52:807–14).
91. Jonas Oldgren, Andrzej Budaj, Christopher B. Granger, Yasser Khder, Juliet Roberts, Agneta Siegbahn, Jan G.P. Tijssen, Frans Van de Werf, and Lars Wallentin, for the RE-DEEM Investigators. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *European Heart Journal* (2011) 32, 2781–2789.
92. John H. Alexander, M.D., M.H.S., Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Stefan James, M.D., Ph.D., Rakhi Kilaru, M.S., Yaohua He, M.D., Ph.D., Puneet Mohan, M.D., Ph.D., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Shaun Goodman, M.D., Freek W. Verheugt, M.D., et al for the APPRAISE-2 Investigators*. Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699-708.
93. Jessica L. Mega, M.D., M.P.H., Eugene Braunwald, M.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Jean-Pierre Bassand, M.D., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Christoph Bode, M.D., Paul Burton, M.D., Ph.D., Marc Cohen, M.D., Nancy Cook-Bruns, M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Shinya Goto, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Alexei N. Plotnikov, M.D., David Schneider, M.D., Xiang Sun, Ph.D., Freek W.A. Verheugt, M.D., and C. Michael Gibson, M.D., for the ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators* Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
94. C Michael Gibson, M.D., Roxana Mehran, M.D., Christoph Bode, M.D., Jonathan Halperin, M.D., Freek W. Verheugt, M.D., Peter Wildgoose, Ph.D., Mary Birmingham, Pharm.D., Juliana Ianus, Ph.D., Paul Burton, M.D., Ph.D., Martin van

- Eickels, M.D., Serge Korjian, M.D., Yazan Daaboul, M.D., Gregory Y.H. Lip, M.D., Marc Cohen, M.D., Steen Husted, M.D., Eric D. Peterson, M.D., M.P.H., and Keith A. Fox, M.B., Ch.B.. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423-34.
95. Christopher P. Cannon, M.D., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Gregory Y.H. Lip, M.D., Stephen G. Ellis, M.D., Takeshi Kimura, M.D., Michael Maeng, M.D., Ph.D., Bela Merkely, M.D., Uwe Zeymer, M.D., Savion Gropper, M.D., Ph.D., Matias Nordaby, M.D., Eva Kleine, M.Sc., Ruth Harper, Ph.D., Jenny Manassie, B.Med.Sc., James L. Januzzi, M.D., Jurrien M. ten Berg, M.D., Ph.D., P. Gabriel Steg, M.D., and Stefan H. Hohnloser, M.D., for the REDUAL PCI Steering Committee and Investigators* Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513-24
 96. Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Gretchen Heizer, M.S., Ronald Aronson, M.D., Amit N. Vora, M.D., M.P.H., Tyler Massaro, Ph.D., Roxana Mehran, M.D., Shaun G. Goodman, M.D., Stephan Windecker, M.D., Harald Darius, M.D., Jia Li, Ph.D., Oleg Averkov, M.D., Ph.D., M. Cecilia Bahit, M.D., Otavio Berwanger, M.D., Ph.D., Andrzej Budaj, M.D., Ph.D., Ziad Hijazi, M.D., Ph.D., Alexander Parkhomenko, M.D., Ph.D., Peter Sinnaeve, M.D., Ph.D., Robert F. Storey, M.D., Holger Thiele, M.D., Dragos Vinereanu, M.D., Ph.D., Christopher B. Granger, M.D., and John H. Alexander, M.D., M.H.S., for the AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509-24.
 97. Pascal Vranckx, Marco Valgimigli, Lars Eckardt, Jan Tijssen, Thorsten Lewalter, Giuseppe Gargiulo, Valerii Batushkin, Gianluca Campo, Zoreslava Lysak, Igor Vakaliuk, Krzysztof Milewski, Petra Laeis, Paul-Egbert Reimitz, Rüdiger Smolnik, Wolfgang Zierhut, Andreas Goette. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *The Lancet* S0140-6736(19)31954-3.
 98. Willem J M Dewilde, Tom Oirbans, Freek W A Verheugt, Johannes C Kelder, Bart J G L De Smet, Jean-Paul Herrman, Tom Adriaenssens, Mathias Vrolix, Antonius A C M Heestermans, Marije M Vis, Jan G P Tijssen, Arnoud W van 't Hof, Jurriën M ten Berg, for the WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107-1115.
 99. Giuseppe Gargiulo, Andreas Goette, Jan Tijssen, Lars Eckardt, Thorsten Lewalter, Pascal Vranckx, and Marco Valgimigli. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *European Heart Journal* (2019) 40, 3757–3767.
 100. Katrin A. Fiedler, MD, Michael Maeng, MD, Julinda Mehilli, MD, Stefanie Schulz-Schüpke, MD, Robert A. Byrne, MB, BCH, PHD, Dirk Sibbing, MD, Petra Hoppmann, MD, Simon Schneider, MD, Massimiliano Fusaro, MD, Ilka Ott, MD, Steen D. Kristensen, MD, Tareq Ibrahim, MD, Steffen Massberg, MD, Heribert Schunkert, MD, Karl-Ludwig Laugwitz, MD, Adnan Kastrati, MD, Nikolaus

Sarafoff, MDz. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation The ISAR-TRIPLE trial. (*J Am Coll Cardiol* 2015;65:1619–29).

101. Borja Ibanez, Stefan James, Stefan Agewall, Manuel J. Antunes, Chiara Bucciarelli-Ducci, He´ctor Bueno, Alida L. P. Caforio, Filippo Crea , John A. Goudevenos , Sigrun Halvorsen , Gerhard Hindricks, Adnan Kastrati, Mattie J. Lenzen , Eva Prescott , Marco Roffi , Marco Valgimigli, Christoph Varenhorst , Pascal Vranckx , Petr Widimsky. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2018) 39, 119–177.
102. Gilles Montalescot 1, Uwe Zeymer, Johanne Silvain, Bertrand Boulanger, Marc Cohen, Patrick Goldstein, Patrick Ecollan, Xavier Combes, Kurt Huber, Charles Pollack Jr, Jean-François Bnezet, Olivier Stibbe, Emmanuelle Filippi, Emmanuel Teiger, Guillaume Cayla, Simon Elhadad, Frédéric Adnet, Tahar Chouihed, Sébastien Gallula, Agns Greffet, Mounir Aout, Jean-Philippe Collet, Eric Vicaud, ATOLL Investigators. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet*. 2011 Aug 20;378(9792):693-703.
103. Stephen G. Ellis,a Paul Armstrong,b Amadeo Betriu,c Bruce Brodie,d Howard Herrmann,e Gilles Montalescot,f Franz-Josef Neumann,g John J. Smith,h and Eric Topol,a on behalf of the FINESSE Investigators Cleveland, Ohio, Edmonton, Alberta, Canada, Barcelona, Spain, Greensboro, NC, Philadelphia and Malvern, Pa, Paris, France, and Bad Krozingen, Germany. Facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention: Design and rationale of the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial. (*Am Heart J* 2004;147:e16).
104. Arnoud W.J. van’t Hofa,* , Nicolette Ernsta , Menko-Jan de Boera , Rob de Winterb , Eric Boersmac , Ton Bunt d , Sonia Petronioe , A.T. Marcel Gosselinka , Walter Japf , Frans Hollakg , Jan C.A. Hoorntjea , Harry Suryapranataa , Jan-Henk E. Dambrinka , Felix Zijlstra , on behalf of the On-TIME study group. Facilitation of primary coronary angioplasty by early start of a glycoprotein 2b/3a inhibitor: results of the ongoing tirofiban in myocardial infarction evaluation (On-TIME) trial. *European Heart Journal* (2004) 25, 837–846.
105. Stefanie Schulz , K. Anette Birkmeier ,Gjin Ndrepepa , Werner Moshage ,Franz Dotzer ,Kurt Huber , Josef Dirschinger , Melchior Seyfarth , Albert Scho¨mig , Adnan Kastrati , Julinda Mehilli. One-year clinical outcomes with abciximab in acute myocardial infarction: results of the BRAVE-3 randomized trial. *Clin Res Cardiol* (2010) 99:795–802.
106. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329(10):673–682.
107. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators, Van de Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G, Betriu A, Binbrek AS, Califf R, Diaz R, Fanebust R, Fox K, Granger C,

- Heikkilä J, Husted S, Jansky P, Langer A, Lupi E, Maseri A, Meyer J, Mlczoch J, Mocetti D, Myburgh D, Oto A, Paolasso E, Pehrsson K, Seabra-Gomes R, Soares-Piegas L, Sugrue D, Tendera M, Topol E, Toutouzas P, Vahanian A, Verheugt F, Wallentin L, White H. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 doubleblind randomised trial. *Lancet* 1999;354(9180):716–722.
108. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988 Aug 13;2(8607):349-60.
 109. Marc S. Sabatine, M.D., M.P.H., Christopher P. Cannon, M.D., C. Michael Gibson, M.D., Jose L. López-Sendón, M.D., Gilles Montalescot, M.D., Pierre Theroux, M.D., Marc J. Claeys, M.D., Ph.D., Frank Cools, M.D., Karen A. Hill, B.A., Allan M. Skene, Ph.D., Carolyn H. McCabe, B.S., and Eugene Braunwald, M.D., for the CLARITY–TIMI 28 Investigators*Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.
 110. ZM Chen 1, LX Jiang, Y P Chen, J X Xie, H C Pan, R Peto, R Collins, LS Liu, COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005 Nov 5;366(9497):1607-21.
 111. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators*Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358: 605–13.
 112. Roberto R. Giraldez, Jose´ Carlos Nicolau, Ramon Corbalan, Enrique P. Gurfinkel, Ursulo Juarez, Jose Lopez-Sendon, Alexander Parkhomenko, Peter Molhoek, Satishkumar Mohanavelu, David A. Morrow, and Elliott M. Antman. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *European Heart Journal* (2007) 28, 1566–1573.
 113. The OASIS-6 Trial Group*Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction The OASIS-6 Randomized Trial. *JAMA*. 2006;295:1519-1530.